E 2159

FARMACIA

KAT

Institut. de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - ЗАМЕНЕ
VYMĚNA - WYMIANA
TAUSCH - CMEHA

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

2

1953

IULIE—AUGUST

615(498)
8

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII

FARMACIA

Országos Műszaki Könyvtár TULAJDONA

COLEGIUL DE REDACŢIE

Prof. dr. IONESCU N. C. — redactor responsabil
Dr. CIOGOLEA GH. — redactor resp. adjunct
Farm. BAICU-HEGYESI GR. — secretar de redacţie

MEMBRII COLEGIULUI

Farm. BANU M. (Baia Mare)
Farm. BUICULESCU M.
Farm. CONSTANTINESCU C.
Dr. CONSTANTINESCU D.
CORAVU J.
Farm. DIACONOVICI M. (Reşiţa)
HAVAS GH.
Farm. DAVIDSOHN P. (Iaşi)
Conf. dr. ICHIM C. (Iaşi)
Prof. dr. IOANID N.
Conf. dr. IONESCU P. S. (Cluj)
Prof. dr. MARTONFY I. (Tg.-Mureş)
Prof. dr. MAVRODIN AL.
Prof. dr. NICULESCU GH.
Dr. POLOVRĂGEANU I.
Dr. POPOVICI N.
Prof. dr. POPPER E. (Cluj)
Farm. SCHWEIGER A. (Timişoara)
Prof. dr. TEITEL A.

SUMAR

Pag.

HAVAS GH.: Industria noastră de medicamente în plin progres 3
ZISSU L.: Aspecte din munca de planificare în sectorul difuzării medicamentului . 5
Conf. HERMAN GH., CONSTANTINESCU C.: Din istoricul plantelor medicinale şi valorificarea lor 8

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Prof. KOPP E., KOVÁCS C., KOTILLA E.: Formarea alcaloizilor în planta Papaver somniferum L. în cursul dezvoltării ei . 13
Prof. KOPP E., KOVÁCS C.: Incercări de cultură şi selecţionare a plantei Papaver somniferum L. efectuate în cursul anului 1951 16
Prof. BUIA AL., POP E.: Experimentări cu Papaver somniferum L. în vederea sporirii procentului de morfină în opiu . . 19
Prof. IONESCU N. C., CREANGĂ E., ENACHE ST.: Contribuţiuni la extracţia alcaloizilor din Papaver somniferum L. 23
Prof. IOANID N., BANCIU D.: Toxicologia opiului şi a morfinei 26
Prof. ISĂCESCU D., LĂZĂRESCU M.: Studii asupra desalbuminizanţilor şi desalbuminizării 31
Prof. MAVRODIN AL., ZOTTA V., LEOVEANU O.: Studiu în clasa produşilor antimalarici de sinteză 35
MOLNÁR I., TINCU S.: Studiu asupra utilizării ficatului de delfin în Industria Farmaceutică 39
Conf. IONESCU-STOIAN C., SAIDAC A., ROŞU EL.: Cercetări în legătură cu excipienţii pilulari 41

Pag.

CUCULESCU V., BERECHET A., BERCOVICI S., DARICIUC I., GARIBALDI A.: Reactivi organici pentru identificarea magneziului 44

TEHNICĂ. INOVAŢII. SCHIMB DE EXPERIENŢĂ.

FIŞE TEHNICE ELABORATE DE SECŢIA GALENICĂ. Poţiuni cu adrenalină în mediu alcalin; Incompatibilităţi ale sulfatiazolului (soluţie din fiole); Prescripţie cu oxicianură de mercur şi tiosulfat de sodiu în mediu acid; Evitarea incompatibilităţii între citratul de sodiu şi bromura de stronţiu; Supozitoare cu D. D. T.; Supozitoare cu iod şi ichtiol; Unguent cu oxid de zinc şi soluţie de Burow. 47
Conf. PUŞCARU E., CONIVER L., POLOVRĂGEANU E.: Prepararea unguentelor cu penicilină 49
MAIOROVICI C., DANCIU F.: Obţinerea acidului stearic pur din stearină indigenă 50
BAGDY D.: Despre substanţele noi hemostatice 51

PROBLEME DE ORGANIZARE. ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Lucrările ediţiei a VII-a a Farmacopeei Republicii Populare Române 55

MEDICAMENTELE NOASTRE

Tebezon, D. M. P., Glutacid, Vitamina B_1, Phytosedol, Pulvere laxativ-purgativă . 59

BIBLIOGRAFIE. RECENZII. REFERATE

2

EDITATĂ DE CENTRUL DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

IULIE 1953 AUGUST

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ХАВАС Г.: Быстрое развитие нашей медикаментозной промышленности по пути прогресса 3
ЗИССУ Л.: Виды работы по планификации в деле распространения медикаментов 5
Доцент ГЕРМАН Г. и КОНСТАНТИНЕСКУ К.: Из истории медицинских растений и их использование 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Цикл — „Papaver somniferum" L.

Проф. КОПП Е., КОВАЧ К., КОТИЛА Е.: Образование алкалоидов в растении „Papaver somniferum" L. во время его развития 13
Проф. КОПП Е., КОВАЧ К.: Опыты по культивации и селекции растения „Papaver somniferum" L. в 1951 году . . . 16
Проф. БУЛА АЛ., ПОП Е.: Опыты с растением „Papaver somniferum" L. в целях повышения содержания морфия в опии 19
Проф. ИОНЕСКУ Н. К., КРЕАНГА Е., ЕНАКЕ СТ.: К вопросу о вытяжке алкалоидов из „Papaver somniferum" L. 23
Проф. ИОАНИД Н., БАНСИУ Д.: Токсикология опия и морфия 26
Проф. ИСАЧЕСКУ Д. и ЛАЗАРЕСКУ М.: Исследования в области дезальбуминизантов и дезальбуминизации 31
Проф. МАВРОДИН АЛ., ЗОТТА В., ЛЕОВЕАНУ О.: Исследования в области сингетических противомалярийных производных 35
МОЛНАР И., ТИНКУ С.: Исследования применения печени дельфина в фармацевтической промышленности . . . 39
Доцент ИОНЕСКУ-СТОЯН К., САЙДАК А., РОШУ Л.: Исследования в области эксципиентов для пилюль 41

Стр.

КУКУЛЕСКУ В., БЕРЕКЕТ А., БЕРКОВИЧ С., ДАРИЧУК И., ГАРИБАЛЬДИ А.: Органические реактивы для установления магнезии 44

ТЕХНИКА. НОВАТОРСТВО. ОБМЕН ОПЫТОМ.

Техиические карты, составленные отделением галеновых препаратов. Адреналин в щелочных жидкостях для питья. Назначения оксицианура ртути и тиосульфата натрия в кислой среде. Возможности избегнуть несовместимости между цитратом натрия и бромистыми препаратами стронция. Суппозитории с препаратом D. D. T. Суппозитории с иодом и иктиолом. Мазь с окисью цинка и с Буровской жидкостю 47
Доцент ПУШКАРУ Е., КОНИВЕР М. Е, ПОЛОВРАЖЕАНУ Е.: Приготовление мазей с пенициллином 49
МАЙОРОВИЧ К., ДАНЧИУ Ф.: Получение чистой стеариновой кислоты из местного стеарина 50
БАГДИ Д.: О новых кровоостанавливающих средствах 51

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ: ИСТОРИЯ ФАРМАЦИИ. ФАРМАКОПИЯ

VIII-ое издание Фармакопеи Румынской Народной Республики 55

МЕДИКАМЕНТЫ НАШЕГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

„Тебезон Д. М. Р.", Глютацид. Витамин B_1, Фитоседол, Слабительный порошок 59
БИБЛИОГРАФИЯ, РЕЦЕНЗИИ 61
РЕФЕРАТЫ 63

Industria noastră de medicamente în plin progres

HAVAŞ GH.
Director General al Direcţiei Industriei Medicale

Industria de medicamente, inexistentă sub regimurile burghezo-moşiereşti, a înregistrat în cei cinci ani dela înfiinţarea sa, progrese continui aflându-se astăzi în plină desvoltare.

Organizată pe baza regrupării şi concentrării întreprinderilor producătoare de medicamente după principiul specializării unităţilor, această industrie a întâmpinat la început mari greutăţi, din lipsa localurilor corespunzătoare, utilajul existent fiind uzat şi învechit iar cadrele tehnice de specialitate foarte reduse. In vederea organizării ei pe baze noi a trebuit să se amenajeze localurile existente şi să se construiască anexe şi localuri noi, a fost necesar să se repare utilajul uzat, să se adapteze acest utilaj noilor condiţii de fabricaţie modernă şi să se procure utilaj nou. Deasemenea s'au deschis numeroase şcoli de calificare şi s'au organizat cursuri pentru normatori şi planificatori unde s'au pregătit cadrele tehnice necesare.

S'au putut creia astfel, unităţi de sinteză de produse organice şi de produse anorganice, unităţi producătoare de tincturi şi extracte vegetale, de siropuri şi soluţii, unităţi producătoare de medicamente opoterapice, unităţi de condiţionare specializate pe forme farmaceutice, etc.

S'a pornit la valorificarea resurselor locale, prin utilizarea atât a substanţelor chimice existente în ţara noastră, cât şi a produselor vegetale şi animale, fabricându-se astfel mereu noi medicamente pentru terapeutica modernă.

Pentru a realiza progrese tot mai mari în acest sector, muncitorii, tehnicienii şi inginerii din industria de medicamente au muncit cu avânt, obţinând rezultate din cele mai bune.

Din rândurile lor, s'au ridicat stahanovişti, inventatori, inovatori şi raţionalizatori ca: Nemeş Valeria dela Fabrica de Medicamente Nr. 1, care depăşeşte norma cu peste 100%; Constantinescu Ion dela I.C.F. Nr. 9, care a contribuit la îmbunătăţirea calităţii produsului sublimat corosiv; Frenkel Ema şi Gönczi Fr. dela I.C.F. Nr. 3, care au făcut o inovaţie la prepararea hexaestrolului; Balinschi Zenovia dela Fabrica de Medicamente Nr. 7, care depăşeşte norma cu 70—80% şi alţii.

Bucurându-se din plin de sprijinul masiv acordat de Uniunea Sovietică, industria noastră de medicamente, a reuşit astfel să se desvolte necontenit.

Ea fabrică actualmente peste 400 de produse farmaceutice diferite: substanţe de sinteză, organice şi anorganice, produse opoterapice, extracte, tincturi, siropuri, fiolaje, pulveri, granule, unguente, supozitoare, capsule, comprimate, dragele şi altele.

Un accent deosebit a fost pus asupra sintezei substanţelor medicamentoase, servind ca materii prime în fabricarea diverselor forme farmaceutice.

S'a sintetizat astfel o serie de medicamente anorganice şi organice, cum sunt: bromura de amoniu şi bromura de calciu, carbonatul de calciu, săruri de bismut, săruri de mercur, acid salicilic, salicilat de sodiu şi salicilat de metil, acid acetilo-salicilic, sulfamidă, cloramină, P.A.S., fenacetină, sacharină, hexafosfat, gluconat de calciu, glucoză, formosulfamidă, dimercaptopropanol, vitamina K., Histidin, Mercurit, Dicumarin, tetraiodfenolftalein, etc.

In ultimul an, s'au mai fabricat şi alte substante organice: formiatul de sodiu (care intră ca materie primă în produsul sare fără clor), iodoformul, acidul glutamic (folosit ca materie primă în produsul Glutacid, indicat în toate tipurile de oligofrenie), difenilhidantoină (întrebuinţată sub denumirea de Hidantoin comprimate, ca antiepileptic), acetil p. aminobenzaldehidthiosemicarbazon comprimate (denumit Tebezon, indicat în tuberculoza pulmonară infiltrativă, tuberculoza mucoaselor, adenopatii tbc., tuberculoza seroaselor, tuberculoza cutanată, oculară şi tuberculoza uro-genitală), vitamina C, Salicilamida (folosită ca antinevralgic şi antireumatic), etc. Prin valorificarea glandelor şi organelor animale, s'a ajuns la fabricarea unor produse de mare valoare terapeutică: adrenalină, insulină, Conectin, Placentid, Placentol, Hipofizan, Hepafort, etc.

De curând, arsenalul terapeutic a fost complectat cu o serie de noi produse farmaceutice: Cordiamin sol. şi fiole (indicat în stări de colaps, stări de decompensaţie circulatorie cronică, accidente ale narcozei), Paraminol compr. (acid p. aminobenzoic sau vitamina H_1 indicat în stări spastice, insuficienţă coronariană, embolie pulmonară, urticarie, boala serului, boala astmatică, emfizem, bronşite cronice, prurit senil, ectopie testiculară, hipertiroidie), Fertonin drag. (asociaţie de fer feros şi vitamina C indicat în diverse forme de anemii), etc.

In cadrul măsurilor de protecţia muncii s'a trecut la fabricarea industrială a alifiilor protectoare, care

feresc pe oamenii muncii de acţiunea vătămătoare a unor substanţe pe care le manipulează. De asemenea grija pentru ocrotirea sănătăţii copilului s'a oglindit în cadrul sectorului de producţie a medicamentelor, prin fabricarea unor produse dietetice pentru sugari dintre care cele mai recente sunt: Dextrimalt şi Cifomaltin.

Aceste produse noi fabricate de industria noastră de medicamente reprezintă numai o parte din realizările obţinute în ultimul timp. Toate aceste realizări, ca de altfel întregul progres înregistrat de industria noastră chimico-farmaceutică, se datoreşte în cea mai mare măsură sprijinului permanent primit din partea Uniunii Sovietice, atât în ceeace priveşte metodele de producţie şi metodele de analiză, cât şi în ceeace priveşte organizarea fabricaţiei, organizarea muncii în întreprinderi şi a controlului calităţii produselor. Astfel în cursul ultimului an a fost introdusă cu rezultate foarte bune, o metodă sovietică de drageifiere precum şi o metodă de extracţie în contra-curent. Deasemenea sinteza fenacetinei şi a vitaminei C, precum şi fabricarea drageelor de polivitamine au fost realizate tot după metode sovietice.

Învăţând din experienţa sovietică, s'au introdus în întreprinderile noastre, regulamentele tehnologice în care sunt descrise pe larg fazele de producţie, calitatea şi cantitatea materiilor prime utilizate, consumurile specifice, evitându-se astfel arbitrarul în producţie. Totodată au fost introduse normele interne obligatorii, care prevăd în mod precis, condiţiile pe care trebue să le îndeplinească produsul finit.

Deasemenea, s'au alcătuit instrucţiuni de lucru pentru folosirea cât mai largă a utilajului, evitând astfel uzarea lui şi mai cu seamă evitând accidentele de muncă. S'a redactat regulamentul de igienă şi curăţenie şi regulamentul pentru protecţia muncii, prin aplicarea cărora s'au adus preţioase îmbunătăţiri sectorului nostru.

Din punct de vedere ştiinţific, activitatea întregului sector este îndrumată de către Sfatul Medical Ştiinţific, care recomandă fabricarea de sortimente noi, necesare terapeuticei moderne şi urmăreşte experimentările clinice ale acestor produse. Pe baza rezultatelor obţinute, Sfatul Medical Ştiinţific dă avizul pentru punerea în fabricaţie a diferitelor produse. Metodele de fabricaţie şi de analiză sunt studiate şi puse la punct de către Institutul de Cercetări Farmaceutice.

Căutând să folosească din plin bogata experienţă a ştiinţei şi tehnicei sovietice şi conducându-se după principiul socialist al legăturii strânse între ştiinţă şi practică, Institutul de Cercetări Farmaceutice colaborează permanent cu fabricile de medicamente, atât pentru obţinerea de medicamente din materii prime din ţară, cât şi în vederea ameliorării calităţii şi extinderii fabricaţiei.

Astfel, în domeniul valorificării plantelor noastre medicinale şi al ameliorării procedeelor de extracţie vegetală, s'a obţinut produsul atropină (din planta Atropa belladonna), produsul Digitosid (complex de principii activi din foile de digitală folosit în bolile de inimă) şi produsul Filixonă (complex activ din rizoma de ferigă, întrebuinţat contra paraziţilor intestinali). De asemenea s'a reuşit să se amelioreze procedeele de extracţie industrială ale multor droguri vegetale, mărindu-se randamentul şi reducându-se preţul de cost al extractelor vegetale. Totodată activitatea Institutului s'a îndreptat spre sintetizarea de noi substanţe organice ca: Tebezon, Urombral, salicilamidă, etc.

Incepând încă din anul 1949, Institutul a trimis delegaţi permanenţi pe lângă fiecare întreprindere, care în colaborare strânsă cu tehnicienii din întreprinderi, au reuşit să înlăture treptat dificultăţile ivite la început în procesele de fabricaţie şi să contribue la continua îmbunătăţire a calităţii medicamentelor.

Calitatea produselor având o importanţă deosebită în sectorul nostru, s'a căutat asigurarea calităţii, prin înfiinţarea în fiecare întreprindere a câte unui serviciu de Control Tehnic, organizat tot pe baza experienţei sovietice. Prin înfiinţarea acestui serviciu, controlul calităţii produselor a devenit mai riguros, executându-se pe întregul circuit al producţiei. Serviciul de Control Tehnic are în subordine laboratorul de analize şi control din întreprindere şi controlorii tehnici din secţii.

Astfel materiile prime, materialele care intră în producţie şi produsele finite, sunt controlate cu cea mai mare grijă, atât în laboratorul de analize, cât şi de către controlorii tehnici. Deasemenea este urmărit cu toată atenţia procesul de fabricaţie, veghindu-se la respectarea regulamentelor tehnologice. Nici un produs finit nu poate părăsi întreprinderea, decât pe baza unui paşaport analitic, eliberat de Serviciul de Control Tehnic, în care se arată că produsul corespunde Stas-ului, Farmacopeei, sau normei interne.

Fiecare produs este însoţit de o fişă de control pe care sunt marcate: luna şi anul fabricaţiei, numărul şarjei, precum şi numerele de control a celor cari au condiţionat produsul. Cu ajutorul acestei fişe de control, calitatea produsului este urmărită mai departe, pe teren, în caz de reclamaţiuni putându-se stabili cu uşurinţă toate datele privind medicamentul respectiv. In felul acesta, industria noastră de medicamente asigură punerea în circulaţie a unor produse corespunzătoare normelor în vigoare şi luptă pentru continua îmbunătăţire a medicamentelor noastre.

In cadrul unităţilor sanitare au luat fiinţă colective pentru urmărirea calităţii medicamentului, care au sarcina de a controla felul cum se comportă medicamentele în timpul utilizării lor şi de a sesiza Ministerul Sănătăţii asupra constatărilor făcute. Aceste colective pot constitui un sprijin preţios pentru desvoltarea industriei noastre de medicamente.

In cursul anului trecut au fost creiate în toată ţara reţele pentru îndrumarea şi informarea Corpului Sanitar, care au ca scop răspândirea în rândurile medicilor şi farmaciştilor a cunoştinţelor privitoare la medicamentele noastre, astfel ca ele să poată fi cât mai just folosite.

In cadrul acestor reţele, funcţionează în toate ora-

şele din ţară cursuri speciale, unde farmaciştii îşi însuşesc cunoştinţele ştiinţifice privind medicamentele fabricate de industria noastră.

Prin activitatea pe care o depun farmaciştii în colectivele pentru urmărirea calităţii medicamentelor şi în reţelele pentru îndrumarea şi informarea Corpului Sanitar, se aduce un sprijin real industriei noastre de medicamente.

Aportul farmaciştilor va fi cu atât mai mare şi mai valoros dacă, — în baza cunoştinţelor lor practice şi teoretice, — ei vor veni cu diferite sugestii privitor la formule noi, metode de fabricaţie, mecanizarea muncii, depistarea şi valorificarea resurselor locale, etc.

★

Viitorul deschide cele mai frumoase perspective industriei noastre de medicamente. Astfel este prevăzută construirea unei mari fabrici de sinteză grea, care va produce în cantităţi industriale medicamente importante ca: sulfatiazol, marfanil, antipirină, amidopirină, barbiturice, etc. Deasemenea se va pune în fabricaţie un număr însemnat de produse de sinteză fină, dintre care cele mai importante sunt vitamina B_1, vitamina PP, parenamină, arenal, Progesteron, Testosteron şi altele. In acelaş timp a început la noi în ţară construirea fabricei de antibiotice.

Pentru a pune la dispoziţia oamenilor muncii din ţara noastră toate mijloacele pe care le oferă ştiinţa medicală modernă, se vor moderniza sortimentele în raport cu ultimele descoperiri ştiinţifice. Totodată se va trece la complecta mecanizare a producţiei, mărindu-se astfel randamentul şi productivitatea muncii şi îmbunătăţindu-se mai mult calitatea produselor.

In realizarea tuturor acestor obiective, industria noastră primeşte un sprijin preţios prin avansata experienţă şi tehnică sovietică, cercetările institutelor ştiinţifice şi sugestiile întregului corp medical şi farmaceutic.

Stabilirea unei strânse colaborări între farmacişti şi sectorul productiv este foarte necesară, deoarece ea poate duce la obţinerea de noi progrese în acest domeniu, la desvoltarea şi mai largă a industriei de medicamente, la fabricarea de produse mai variate şi de o calitate tot mai bună.

Aspecte din munca de planificare în sectorul difuzării medicamentului

ZISSU L.

In anii puterii populare în ţara noastră, sectorul farmaciei şi al medicamentului a realizat importante progrese pe tărâmul asistenţei sanitare cu medicamente a oamenilor muncii.

La baza succeselor obţinute, stă cucerirea puterii politice şi economice de către clasa muncitoare, care a permis trecerea proprietăţilor particulare (laboratoare de medicamente şi farmacii) în proprietatea socialistă şi în consecinţă conducerea acestora pe baza planului de Stat, sistemul şi metodologia planificării comerţului socialist, ca şi însăşi posibilitatea planificării lui fiind legate de natura economiei socialiste.

Incepând cu anii 1949—1950 si apoi în cadrul primului nostru plan cincinal, datorită conducerii pe baza planurilor anuale de Stat, sectorul medicamentului a obţinut mereu noi succese, contribuind în mod activ la ridicarea continuă a nivelului sanitar al oamenilor muncii dela oraşe şi sate, printr'o difuzare cât mai largă a medicamentului şi pătrunderea acestuia în colţurile cele mai îndepărtate ale ţării.

Planurile sectorului de medicamente au fost depăşite an de an, prin efortul deosebit al oamenilor muncii sanitare din acest domeniu de activitate.

Totuşi atât la întocmirea planurilor cât şi în desfăşurarea lor, au existat şi mai persistă încă destul de numeroase greşeli principiale determinate de neadâncirea suficientă a problemelor de planificare; de aceia, odată cu prezentarea unor aspecte critice din munca de planificare în sectorul difuzării medicamentului, cu lămurirea anumitor probleme, se vor indica metode de îmbunătăţire a muncii în însăşi sistemul şi metodologia planificării medicamentului.

★

Circulaţia medicamentelor, adică mişcarea lor planificată din sfera producţiei în sfera consumului, joacă un rol important, din punct de vedere economic şi social.

Din punct de vedere economic, circulaţia medicamentelor ca şi circulaţia mărfurilor în genere, este o condiţie indispensabilă a reproducţiei.

In societatea socialistă, reproducţia reprezintă unitatea proceselor de producţie, schimb, repartiţie şi consum, rolul determinant în această unitate aparţinând producţiei. Totuşi în interdependenţa generală, procesul circulaţiei mărfurilor nu este o fază pasivă a reproducţiei.

Din punct de vedere social, rolul circulaţiei medicamentelor este evident, deoarece, ca urmare a acestui proces, medicamentele atât de necesare sănătăţii sunt puse la îndemâna oamenilor muncii, contribuind în mod activ la ridicarea nivelului sanitar al acestora.

Incepând cu anul 1949, circulaţia medicamentelor se realizează în ţara noastră în mod planificat. Statul nostru de democraţie populară planifică producţia

şi circulaţia mărfurilor, organizează aparatul comercial, stabileşte numărul verigilor intermediare necesare dintre producţie şi consumaţie, determină căile raţionale şi formele de mişcare a mărfurilor pe ţară.

Prin specificul său în sectorul difuzării medicamentelor, farmaciile de Stat, care realizează legătura directă cu consumatorul, produc medicamente prin executarea de reţete şi prepararea produselor galenice într'o valoare destul de importantă faţă de valoarea operaţiunilor simple de vânzare a specialităţilor; totuşi cu toate caracteristicile sale organizatorice distincte şi formând un sistem comercial aparte, circulaţia generală a mărfurilor urmează pe lângă legile proprii sanitare şi pe acele ale comerţului.

Astfel planul difuzării medicamentului — plan de comerţ — trebue să reprezinte un sistem unic de planuri, legate reciproc între ele: planul acoperirei în mărfuri — aprovizionarea — legat cu planul de destacere, cu planul de desvoltare a reţelei, cu planul privitor la forţele de muncă şi fond salarii, cu planul cheltuielilor de circulaţie, etc. şi toate acestea cu planul financiar, care reprezintă planul totalizator al activităţii unui sector economic.

Planul de comerţ trebue să ţină seama de particularităţile politico-economice ale fiecărei regiuni, trebue întocmit pe grupe de mărfuri şi să cuprindă totalitatea aspectelor de difuzare a mărfurilor, adică pe fiecare din verigile aparatului comercial şi pe structura sa după natura beneficiarilor.

De aceea, vom prezenta pe lângă elementele de corelaţie între planuri şi aspectele critice în planificarea medicamentului, atât la fondul pieţii — unităţile Centrofarm — cât şi la farmaciile de pe lângă unităţile sanitare ale Ministerului nostru, — fondul din afara pieţii.

★

Trebue cunoscut faptul că, planul acoperirii fondului de mărfuri, — planul de aprovizionare — nu poate fi alcătuit la voia întâmplării sau după aprecieri empirice.

In cadrul unei economii planificate, trebue să existe o strânsă şi permanentă corelaţie între producţia şi circulaţia mărfurilor. Nu trebuesc deci cerute producţiei mărfuri a căror desfacere nu este asigurată, după cum producţia nu trebue să fabrice acele sortimente pe care publicul consumator nu le cere. Sectorul de difuzare este acela care trebue să indice producţiei ce are de fabricat având sarcina de a alcătui asortimentul necesar pieţei.

Specificul sectorului, unde producţia de medicamente — cu toate marile succese obţinute — este încă în bună parte o industrie de condiţionare, impune o analiză temeinică a necesităţilor, pentru o justă încadrare a acestora în limitele posibilităţilor de procurare a materiilor prime din import şi însăşi posibilităţilor de procurare a materialelor dirijate, auxiliare, ambalaje, etc.

A planifica medicamentele, înseamnă în primul rând cunoaşterea temeinică a circulaţiei fiecărui sortiment în parte, ţinându-se seama de acţiunea terapeutică specifică a medicamentului.

Prin măsurile organizatorice luate încă din vara anului 1951, s'au trasat farmaciilor publice de Stat sarcini concrete pentru stabilirea şi urmărirea consumului mediu al fiecărui sortiment. Aceste măsuri tindeau a determina o cunoaştere reală a circulaţiei sortimentelor care să permită întocmirea necesarelor anuale pe baze cât mai apropiate de realitate. Ori, tocmai lipsa acestor evidenţe considerate de unii ca operaţiuni pur birocratice, determină utilizarea de metode empirice de apreciere a necesarelor în sortimente, bazate pe aşa numita experienţă a unor „colective de specialişti", — ceeace duce în mod vădit la cereri de produse, unele în cantităţi insuficiente, creind goluri în aprovizionare, sau la cereri prea mari de alte produse, determinând crearea de stocuri supranormative.

Un alt element care trebue luat în consideraţie la întocmirea planurilor este continuitatea produselor. In această privinţă, organele regionale responsabile în problema medicamentului trebue să analizeze procesul continuităţii unui produs, să cunoască particularităţile economico-sociale ale regiunii, specificul de consum legat de starea sanitară şi de ridicarea continuă a nivelului de trai al oamenilor muncii.

Situaţia creiată adeseori sectorului de medicamente prin lipsa temporară a unor sortimente, determinată de neregularităţi în primirea materiilor prime din import, nu trebuie îngreuiată prin planificări greşite de sortimente, care au drept cauză necunoaşterea particularităţii regiunii respective.

Caracterul economic şi sanitar al sectorului nostru impune deasemeni o deosebită atenţie în planificarea sortimentelor.

Imbinarea aspectului sanitar pe existenţa permanentă a unui asortiment complect de medicamente în unitate şi încadrarea în legile economice ce dirijează întreg comerţul socialist, impun o orientare şi o analiză deosebită la întocmirea planurilor şi în privinţa stocurilor de mărfuri ce trebue să existe într'o unitate farmaceutică.

Dacă în sectorul capitalist, stocurile reprezintă rezerve anarhice de mărfuri, în sectorul socialist ele trebue să asigure continuitatea producţiei şi a circulaţiei.

Aceste rezerve în stocuri de mărfuri constitue o parte din mijloacele de rulment, deci o parte din totalitatea fondurilor socialiste circulante ale întreprinderii. La planificarea acestora trebue ţinut seama de viteza de circulaţie a produselor, întrucât accelerarea fondurilor de mărfuri, determină o reducere a fondurilor de rulment învestite.

Rezerva în stocul de mărfuri şi viteza de circulaţie influenţează indicii calitativi ai planului de comerţ.

Accelerarea vitezei de circulaţie, adică a timpului în decursul căruia un anumit stoc de mărfuri se află în sfera de circulaţie, determină reducerea cheltuelilor necesare pentru păstrarea mărfurilor, îmbunătăţeşte situaţia financiară a organizaţiei comerciale, etc.

S'a putut observa însă, că la întocmirea planurilor de aprovizionare, unele Oficii Centrofarm prevăd sortimentele fără a analiza posibilitatea desfacerii acestora. In timp ce planul de desfacere arată uneori o

creştere minimală dela o perioadă la alta, planul de aprovizionare prevede sortimente mult sporite cantitativ faţă de perioadele anterioare şi necorespunzătoare posibilităţilor de desfacere; această lipsă de corelaţie între planul de aprovizionare şi planul de desfacere duce desigur la blocări de conturi, — deci la greutăţi financiare, — punând întreprinderea în imposibilitatea procurării mărfurilor planificate şi contractate cu consecinţele respective şi asupra sectorului de producţie.

Măsurile luate pentru anul 1954 de a se trece la întocmirea planului prin stabilirea iniţială a profilului valoric al desfacerii şi numai după aceia la acoperirea cu fondul de mărfuri necesare desfacerii, au scopul de a îndepărta lipsa de corelaţie între planul de aprovizionare şi cel de desfacere.

Adeseori la întocmirea planului de desfacere se foloseşte în mod mecanic un ritm mediu de creştere prin utilizarea dela o perioadă la alta a aceluiaş ritm de realizări al perioadelor anterioare. Aceasta înseamnă a nu cunoaşte perspectivele de desvoltare a regiunii respective, a nu lua în consideraţie ritmul de industrializare şi de construire a socialismului în ţara noastră, înseamnă a nu ţine cont de creşterea nivelului de trai al oamenilor muncii şi de absorbire a unui număr din ce în ce mai mare de cetăţeni în câmpul muncii.

Din această cauză, în cursul executării planului, regiunile respective având de deservit un număr sporit de oameni ai muncii, deci o cerere mult mărită faţă de prevederi, ajung la depăşiri anormale de plan şi drept consecinţă la subţierea rezervelor de mărfuri şi crearea de goluri în farmacii.

Rezolvarea problemei prin aprovizionări pe baza comenzilor extra-plan, devenită metodă de lucru, atât pentru unităţile regionale, cât şi pentru farmaciile spitalelor, dovedeşte că la baza întocmirii planului nu a stat metoda ştiinţifică a analizei perioadelor anterioare celei ce se planifică şi perspectivele economice de desvoltare.

Comanda extra-plan poate fi justificată de o situaţie deosebită intervenită într'o regiune sau alta, ca epidemii, care determină cereri mărite la unele sortimente, sau situaţii noi create de însăşi politica asistenţei sanitare cu medicamente — ex. Decretul Nr. 73/1952 — care nu au putut fi prevăzute la întocmirea planului; în nici un caz însă ea nu poate fi justificată de lipsa unei analize a posibilităţilor de desfacere la întocmirea planului sau prin tendinţa asigurării unui plan comod.

Starea sanitară a oamenilor muncii din ţara noastră a fost ţinută de vechile regimuri la un nivel atât de scăzut, încât astăzi condiţiunile create de Statul nostru democrat popular şi grija deosebită a acestuia pentru sănătatea oamenilor muncii, determină ca necesităţile de medicamente să fie din ce în ce crescute.

Mediul rural, constituind marea majoritate a cetăţenilor ţării, ţinuţi în trecut în condiţiuni de neagră mizerie şi sub aspect sanitar, prezintă largi perspective desvoltării sectorului farmaceutic.

Aceste realităţi obiective trebue luate în considerare la stabilirea cantitativă a sortimentelor în planul de aprovizionare, care se va face în funcţie de realizările trecute.

Dacă aprecierea perfectă a sortimentului nu este o problemă ce se poate rezolva categoric dela o perioadă la alta, iar prevederile sunt încă departe de a reprezenta realităţile regiunilor respective, există însă planuri întocmite de Oficiile Centrofarm unde prevederile de necesar stabilite pentru un an, se constată a nu fi corespuns decât doar pentru 6—9 luni.

S'a putut constata deasemeni, că la defalcarea sarcinilor de plan către subunităţi unele Oficii Centrofarm neglijând analiza realizărilor de desfacere în perioadele anterioare, trasează acestora sarcini de plan departe de realităţi creind situaţii demobilizatoare fie prin sarcini de plan exagerate, fie prin sarcini de plan comode şi care nu cer eforturi deosebite în realizarea lor.

In ceeace priveşte aprovizionarea unităţilor sanitare, dacă aceasta se făcea în trecut pe bază de baremuri ce erau stabilite central, în anul 1950 însă, a intervenit cotitura importantă, ca întocmirea proectelor de necesar pentru anul următor să se facă pe baza alocaţiilor bugetare a unităţii sanitare respectivă.

Ori în această privinţă, ţinem să arătăm că factorii responsabili în problema medicamentului din unităţile sanitare nu depun o atenţie deosebită nici la defalcarea alocaţiilor bugetare pe unităţi, dar nici la prevederea sortimentelor în cadrul alocaţiilor stabilite.

Situaţia caracterului complex al art. 10 bugetar,— de unde se pot procura medicamente dar şi alte diverse materiale, — rămâne o problemă deschisă ce se cere a fi rezolvată. In orice caz însă, farmacistul şef de regiune trebue să cunoască în amănunţime modul cum s'au utilizat fondurile dela acest articol bugetar şi ceeace îi rămâne efectiv pentru necesarul de medicamente.

Defalcarea alocaţiilor bugetare pe unităţi se face adeseori neluându-se în consideraţie baremul valoric stabilit pe pat de bolnav, prin repartizarea fondurilor pe alte criterii decât acele prevăzute prin baremuri; personalul farmaceutic participând în mică măsură la operaţiunile de defalcare a bugetului.

In cursul executării planului, intervin deasemeni presiuni din partea unităţilor, care cer schimbarea sortimentelor planificate în sortimente neplanificate

Dacă lipsa cunoaşterii temeinice a alocaţiilor prin modificări intervenite odată cu aprobarea bugetului, constitue o condiţiune obiectivă pentru reducerea partială sau totală a unor sortimente, nu se poate admite însă, ca în cadrul alocaţiilor să se renunţe la sortimentele planificate, cerându-se sortimente neprevăzute în plan.

După cum Oficiile Farmaceutice Regionale „Centrofarm" au sarcina de a livra cu precădere medicamente unităţilor sanitare, pentru o cât mai bună şi rapidă deservire a oamenilor muncii spitalizaţi, tot astfel unităţile sanitare trebue să înţeleagă, că acele sortimente prevăzute de ele, au constituit planul Oficiului Regional „Centrofarm" şi mai departe planul de desfacere, planul producţiei şi în ultima instanţă planul importului. Schimbarea sortimente-

lor are drept consecinţă stocarea de mărfuri la Oficiile Centrofarm, creindu-se greutăţile financiare respective pe de o parte, iar pe de altă parte, satisfacerea cererilor noi, nu poate fi luată în considerare decât în limita posibilităţilor de procurare a medicamentelor solicitate.

Din această cauză, la întocmirea planurilor unităţilor sanitare, trebue cunoscute posibilităţile reale de aprovizionare, iar stabilirea sortimentelor să fie făcută împreună cu personalul medical de specialitate.

In cadrul fondului din afara pieţii, există beneficiarii diverşi planificaţi deserviţi prin reţeaua Direcţiei Generale Farmaceutice.

Există însă numeroase instituţii şi întreprinderi care solicită medicamente şi faţă de care Oficiile Regionale nu adoptă atitudini juste, principiale, livrarea medicamentelor făcându-li-se din stocuri sau chiar din mărfuri curente destinate unităţilor planificate, lăsându-se astfel descoperite subunităţile, cărora tot Oficiul Regional le-a trasat sarcini de plan de desfacere.

Este adevărat că specificul problemei medicamentului, nu permite a se refuza cu uşurinţă acordarea de medicamente, dar orientarea în repartizarea lor este absolut necesară.

Lupta pentru realizarea planului este adeseori greşit înţeleasă, depăşindu-se planul prin difuzarea la voia întâmplării a unor fonduri de mărfuri destinate realizării planului pe structură. Deci în locul unei difuzări planificate pe beneficiari planificaţi şi structuri de plan, are loc o difuzare neplanificată cu unicul scop de depăşire a planului, în orice condiţiuni.

Trebue înţeles mai temeinic faptul că, sectorul farmaceutic îşi acoperă fondul de mărfuri din surse centralizate, legate şi condiţionate direct de planul importului, iar întreaga difuzare a medicamentului se face în desfăşurare pe bază de repartiţii limitate la posibilităţile anului respectiv.

Acele sortimente care au la bază materii prime din ţară şi pe care producţia le poate realiza în cantităţi mai mari, trebue să constitue atenţia deosebită a organelor regionale atunci când se întocmeşte planul, sau chiar în cursul executării lui.

Prin cunoaşterea şi respectarea tuturor principiilor ce stau la baza întocmirii şi executării planurilor de aprovizionare şi desfacere, se pot elimina deficienţele ce se mai constată în această privinţă şi care împiedică ca în sectorul nostru sistemul unei planificări juste şi corespunzătoare realităţii să fie aplicat în totalitate.

Din istoricul plantelor medicinale şi valorificarea lor

Conf. HERMAN GH., CONSTANTINESCU C.

Incă din vremurile cele mai îndepărtate, omul a folosit diferite plante, pentru a-şi alina suferinţele fizice. Astfel a luat naştere medicina populară şi simultan cu ea s'a desvoltat cunoaşterea şi folosirea plantelor medicinale.

Despre folosirea plantelor medicinale, ne-au rămas date încă dela Sumerieni, cari cu 6000 ani înaintea erei noastre, s'au ocupat de vindecarea bolilor cu ajutorul plantelor.

După aceştia, istoria vorbeşte despre Babilonieni şi apoi despre Asirieni, dela care s'au păstrat diverse inscripţii pe plăci de lut. Aceste plăci erau alcătuite după un plan anumit, cu inscripţiile aranjate pe 3 coloane; pe prima coloană era trecută denumirea plantelor, pe a doua boala sau simptomele ei, iar pe a treia modul de folosire al plantei. In capitala Asirienilor, se afla chiar o grădină în care se cultivau plante folosite în vindecarea diferitelor boli.

Dela Asirieni, cunoştinţele despre plante au trecut la Egipteni, care întrebuinţau balsamuri, rezine, precum şi o serie întreagă de oleuri volatile folosite la îmbălsămarea cadavrelor, iar alte multe plante la vindecarea diferitelor boli, după cum reese din scrierile păstrate şi astăzi.

Deasemeni dela vechii Indieni, s'au menţinut până în timpurile noastre unele scrieri de medicină. Vegetaţia variată şi foarte bogată a determinat pe Indieni să-şi caute remediul bolilor în plante, unele din acestea folosindu-se şi în prezent în medicină ca: Nuca vomică, Aconitul, Santalul, etc.

Dela Indieni, noţiunile de medicină au fost introduse în Tibet prin călugării budişti. Tibetul trecând mai târziu sub influenţa chineză, îşi îmbogăţeşte medicina cu numeroase plante medicinale. Chinezii au lăsat nenumărate scrieri despre plantele medicinale. Astfel cu 2600 ani înaintea erei noastre, a apărut o scriere în care sunt trecute diferite date asupra unor plante întrebuinţate ca remedii, cu descrierea plantei, indicarea timpului de recoltare, răspândirea geografică, acţiunea farmacologică, folosirea ei, etc.

Alte scrieri chineze despre plantele medicinale au apărut în anul 1100 înaintea erei noastre şi apoi mai târziu prin anul 1248 al erei noastre apare o lucrare tratând despre medicina legală şi plantele toxice.

La vechii Greci, vestitul medic al antichităţii, Hippocrat, întrebuinţa la vindecarea bolilor, plante luate din popor, cărora le-a dat diverse numiri, din care cele mai multe au rămas şi până astăzi. In aceste

timpuri, începură să apară cărţi cu figuri despre plantele întrebuinţate în vindecarea bolilor, cu scopul, ca cei ce culegeau aceste plante să le recunoască cu mai multă uşurinţă. Astfel sunt cele 15 cărţi din Operele lui Teofrast şi „Materia medică" scrisă de Dioscoride.

La Romani deasemenea, interesul pentru plantele medicinale era destul de mare. Medicul Galen, născut în anul 130 înaintea erei noastre, a lăsat numeroase scrieri de medicină şi farmacie.

Arabii în cursul Evului Mediu, ajungând la un grad de cultură foarte înaintat, au strâns toate datele cunoscute până la ei, creind o ştiinţă medicală foarte puternică. Cel mai de seamă medic tadjic Avicena, a lăsat o mulţime de lucrări, ce s'au răspândit în toată Europa.

Prin secolul al IX-lea în Rusia, se ocupau cu vindecarea bolilor prin plante, vrăjitorii din acele timpuri, pentru ca mai târziu să ia fiinţă prăvălii de ierburi unde se preparau şi comercializau plantele medicinale.

Sub Ivan al IV-lea, a fost deschisă la Moscova prima farmacie, în care cele mai multe medicamente erau de natură vegetală. Această farmacie deservea exclusiv curtea ţaristă şi mai târziu armata. Deasemenea, în acel timp, cu ajutorul specialiştilor ierboriști s'au făcut culturi de plante medicinale şi s'a organizat colectarea celor sălbatice.

Petru I este cel care a dat un imbold puternic dezvoltării plantelor medicinale introducând cultura şi recoltarea lor. Astfel a luat fiinţă la Petersburg o grădină farmaceutică, astăzi Institutul Botanic al Academiei de Ştiinţe. Deasemenea sub Petru I, se organizează în anul 1718 o expediţie în Siberia pentru cercetarea plantelor medicinale.

Cu timpul însă, problema valorificării plantelor medicinale a fost uitată şi chiar dacă ele creşteau pe teritoriul Rusiei se aduceau din străinătate.

Abia după Marea Revoluţie din Octombrie s'au pus bazele cercetărilor ştiinţifice în vederea valorificării plantelor medicinale putându-se astfel lichida cu importul de materie primă medicamentoasă de origină vegetală.

Odată cu venirea clasei muncitoare la conducere, problema plantelor medicinale a fost trecută printre ocupaţiile principale ale oamenilor de ştiinţă.

In răstimpul celor 36 ani dela Marea Revoluţie din Octombrie, s'a dus o muncă ştiinţifică asiduă, care a avut ca rezultat înlocuirea tuturor plantelor medicinale ce se importau, cu plante indigene, care îmbogăţesc zilnic arsenalul materiilor prime vegetale, necesare la prepararea diferitelor medicamente.

Deasemenea, în ultimii ani, în urma cercetărilor neobosite ale oamenilor de ştiinţă sovietici, s'au putut izola diverşi principii activi, încă necunoscuţi cărora li s'a stabilit precis acţiunea farmacodinamică. In cercetările lor, oamenii de ştiinţă sovietici au ţinut seamă de medicina populară, căreia i-au dat imporanţa cuvenită, verificând pe cale ştiinţifică aceste remedii.

Toate studiile întreprinse de oamenii de ştiinţă sovietici au fost puse sub conducerea „Comisiei de cercetări asupra substanţelor medicamentoase" de pe lângă Ministerul Sănătăţii Publice din U.R.S.S., precum şi sub conducerea „Secţiei plantelor medicinale a Comitetului de Resurse ale substanţelor medicamentoase".

Plante cu totul necunoscute încă în medicină au fost studiate în clinicile diverselor institute universitare, unde s'a dovedit că au o mare valoare terapeutică.

In prezent, Uniunea Sovietică are posibilitatea nu numai să satisfacă necesităţile interne ale sale, dar chiar să exporte o mare cantitate de materie primă medicamentoasă de origină vegetală. Calitatea mărfurilor sovietice a devenit superioară şi datorită introducerii standardelor de Stat unionale la plantele medicinale.

Munca fără preget, pe care oamenii de ştiinţă sovietici o duc în domeniul plantelor medicinale, trebue să fie pentru noi un îndemn de a căuta să ne însuşim toate cunoştinţele necesare unei acţiuni similare în ceeace priveşte flora medicinală a ţării noastre, acţiune pe care Partidul şi Guvernul a înscris-o în Planul de Stat şi care este condusă de Ministerul Sănătăţii. Problema plantelor medicinale nu se referă numai la plantele din flora spontană, ci şi la cele provenite din culturi, deoarece astăzi, valorificarea plantelor medicinale, nu se face numai din flora spontană, care încetul cu încetul devine insuficientă faţă de cerinţele mereu crescânde, ci şi prin cultura şi aclimatizarea multora dintre acestea.

Cultura plantelor medicinale are deasemenea un trecut destul de îndepărtat, fiind practicată de Asirieni, apoi de Egipteni, care cultivau plante aromatice; după aceea de Greci şi de Romani.

Istoricul roman Plinius a lăsat o serie întreagă de scrieri cu instrucţiuni ce conţin recomandări pentru cultura plantelor cu întrebuinţări în medicină.

In evul mediu, cultura plantelor medicinale este introdusă în Germania, unde intră în stăpânirea călugărilor din Mânăstirile Catolice, care deţin un timp monopolul asupra acestor culturi cât şi a acţiunei vindecării prin plante.

Prin secolul al XIII-lea farmaciştii se preocupă de cultivarea plantelor medicinale luând astfel fiinţă „grădinile farmaceutice", iar mai târziu când ele deveniră insuficiente iau fiinţă la ţară câmpuri mai întinse numite „grădinile de ţară".

In Rusia Ţaristă, începând din secolul al XVIII-lea, se cultivau plante medicinale. Aceste culturi erau făcute pe suprafeţe mici şi serveau numai la prepararea de medicamente necesare armatei şi unui număr mic de consumatori aparţinând clasei dominante.

Abia după Marea Revoluţie din Octombrie, a început a se pune bazele ştiinţifice temeinice culturilor de plante medicinale, luând astfel naştere şi o industrie de prelucrare a acestora.

Numai cu un singur exemplu ne putem edifica asupra uriaşei desvoltări pe care a luat-o prelucrarea plantelor medicinale din culturi. La Lubensc sunt astăzi 18 fabrici care prelucrează zilnic 50 tone de mentă cultivată.

In prezent, Uniunea Sovietică deţine cele mai întinse suprafeţe de cultură a plantelor medicinale şi aromatice având colhozuri şi sovhozuri specializate,

ajutate de numeroase institute de cercetări ştiinţifice.

In aceste câmpuri de cultură se aplică experienţele cele mai înaintate agrotehnice având la bază lucrările savantului Miciurin şi a continuatorilor lui.

Ca rezultat al cercetătorilor sovietici s'a dovedit că îngrăşămintele naturale şi chimice au mare influenţă asupra producţiei de materie primă vegetală, dublând şi triplând această producţie atât cantitativ cât şi calitativ, prin mărirea conţinutului în principii activi.

Aceste rezultate au arătat că prin cultura de plante medicinale se poate păşi la o selecţionare a acestora iar prin lucrările de selecţionare putem transforma aproape total plantele.

O altă cauză care a făcut să se treacă dela colectarea din flora spontană la culturi de plante medicinale este dependenţa mare a omului faţă de anumiţi factori climatici ca seceta, care pot împiedeca dezvoltarea plantelor medicinale din flora spontană.

Prin cultură se asigură o continuitate în recoltare, fiecărei plante i se creiază terenul necesar optim de dezvoltare, culturile putându-se grupa pe suprafeţe restrânse, dând indivizi mult mai omogeni ca vârstă. In acest fel se pot valorifica terenuri care sunt propice pentru lucrările agricole de massă, transportul dela locul de recoltare la depozite poate fi redus prin apropierea culturilor respective de locul de prelucrare şi, în sfârşit, numai plantelor medicinale din culturi li se pot aplica metode noi agrotehnice.

Toate aceste metode aplicate de ştiinţa agrotehnică sovietică au făcut ca Uniunea Sovietică să se bucure de un mare renume şi în acest domeniu.

★

In ceeace priveşte problema plantelor medicinale la noi în ţară, aceasta a fost deseori desbătută în trecut dar nu s'a ajuns niciodată la un rezultat practic, datorită concepţiei economice şi metodelor de muncă ale claselor exploatatoare şi a trusturilor care făceau imposibilă atât punerea în valoare a florei noastre spontane cât şi crearea unei industrii naţionale.

In trecut existau la noi în ţară, în special în Ardeal, doar câţiva oameni care se ocupau cu colectarea plantelor medicinale şi cu valorificarea acestora. Centrele comerciale de plante medicinale dela Oradea, Timişoara, Cluj, Bucureşti pregăteau plante medicinale pentru consumul intern şi mai ales pentru export.

Odată cu colectarea plantelor medicinale din flora spontană, s'au făcut şi câteva încercări de cultivare, unele numai pentru scopuri de cercetare ştiinţifică, — grădinile botanice de pe lângă diverse facultăţi — altele pentru scopuri comerciale ca cele dela Orăştie, unde se cultiva Digitalis purpurea, culturile de Mentha piperita dela Bod, sau culturile de Lavandula vera de lângă Bucureşti.

Ca urmare a acestor culturi au luat fiinţă câteva cooperative care se ocupau şi cu colectarea din flora spontană. Cele mai importante fiind: Digitalis dela Orăştie, Romaniţa din Bucureşti, Adonis din Cluj.

Scopul acestor cooperative era pur comercial nedându-se nicio atenţie calităţii produsului vegetal, fapt care a dus la scăderea încrederii pieţei externe şi interne.

Cercetările în domeniul plantelor medicinale s'au făcut la noi în ţară sporadic şi asupra unui număr restrâns de plante.

Odată cu îndepărtarea dela cârma ţării a clasei exploatatoare şi venirea clasei muncitoare la conducere, Partidul a găsit necesar ca problema plantelor medicinale să-şi ocupe locul cuvenit în planul de valorificare a resurselor naturale din patria noastră.

Astfel în cadrul marilor acte revoluţionare, s'a înfăptuit la noi în ţară naţionalizarea principalelor mijloace de producţie printre care şi producţia de plante medicinale, hotărîndu-se să se dea ca sarcină Ministerului Sănătăţii organizarea şi coordonarea valorificării produselor vegetale din Republica noastră. Cu îndeplinirea acestei sarcini pe teren, Ministerul Sănătăţii a delegat Intreprinderea de Stat „Plafar" înfiinţată în acest scop în anul 1949. Tot din iniţiativa şi cu sprijinul Ministerului Sănătăţii, s'au alcătuit în ultimii ani colective compuse din profesori, asistenţi, studenţi şi oameni de specialitate care au primit ca sarcină, explorarea florei medicinale din flora spontană, fixarea locurilor unde plantele respective cresc în massă şi unde s'ar putea face colectări. Totodată aceste colective strâng şi date din medicina populară foarte preţioase pentru cercetările în domeniul utilizării plantelor medicinale.

Pentru a-şi putea completa asortimentul de produse vegetale, I.C.S. Plafar s'a ocupat la început în mai mare măsură cu flora spontană îmbrăţişând numai în mică măsură culturile, acestea făcându-se în limita necesarului de materie primă.

In ceeace priveşte procurarea plantelor medicinale din flora spontană, I.C.S. Plafar a avut de întâmpinat multe greutăţi din lipsă de cadre şi din cauza mentalităţii greşite a colectorilor care erau obişnuiţi să dea cantitate şi nu calitate.

I.C.S. Plafar a înfiinţat şcoli de calificare obţinând, prin absolvenţii acestor cursuri, colaboratori preţioşi la colectarea plantelor medicinale.

Folosind experienţa Uniunii Sovietice, Intreprinderea Plafar a trecut la organizarea producţiei şi valorificării plantelor medicinale în ţara noastră, pe baze ştiinţifice planificate.

In urma dezvoltării industriei noastre farmaceutice şi creşterii continuă a exportului, cerinţele de plante medicinale au sporit într'o largă măsură.

Pentru a satisface cererea de materie primă ce urma a fi obţinută din flora spontană, s'au făcut atât colectări directe cât şi prin Centrala Cooperativelor de Consum.

Totodată, spre a nu mai condiţiona producţia plantelor medicinale de factorii independenţi de voinţa omului, şi pentru a produce droguri de bună calitate şi în cantitate mare, Intreprinderea Plafar şi-a alcătuit un plan de cultură a plantelor medicinale de mare consum şi a celor solicitate din flora spontană care se găsesc mai rar, plan ce a avut la bază aplicarea experienţei agrotehnice sovietice.

Insemnătatea pe care Partidul şi Guvernul o acordă acestor probleme, rezultă din faptul că începând din anul 1950 cultura plantelor medicinale şi aromatice a fost înscrisă în fiecare an în Hotărîrea C.C. al P.M.R. şi a Consiliului de Miniştri, alături de plantele industriale de mare importanţă.

Pentru a ilustra desvoltarea realizată în ultimii ani de producţie (din culturi) şi valorificarea plantelor medicinale în R.P.R., se menţionează că în comparaţie cu anul 1949 suprafaţa de cultură pentru plante medicinale şi aromatice a sporit în 1953 de 14 ori, iar valorificarea la export şi piaţa internă prin Intreprinderea Plafar va fi în acest an de 22 ori mai mare.

Factorii cei mai importanţi care au determinat trecerea în mod revoluţionar dela colectarea din flora spontană a plantelor medicinale la culturi sunt:

1. Cerinţele masive, cu tendinţe de continuă creştere, în plante medicinale din partea industriei de medicamente din ţară cât şi din partea exportului.

2. Nesiguranţa realizării în întregime a sarcinei de plan cu materie primă din flora spontană.

3. Avantajiile culturii faţă de flora spontană, deoarece prin cultură se reuşeşte a se grupa pe o suprafaţă relativ restrânsă un număr mult mai mare de plante de cât ar creşte dela sine; prin culturi se pot obţine rezultatele experienţelor agrotehnice, fiind aplicat asolamentul necesar fiecărei plante.

4. Recoltele provenite din culturi sunt mult mai curate — lipsite de corpi străini şi impurităţi, — mult mai omogene şi mai bogate în principii activi.

In aceste condiţii se obţin produse mult superioare atât sub raportul cantitativ cât şi calitativ.

In anii 1950—1952, I.C.S. Plafar a introdus în culturi un număr însemnat de plante medicinale, circa 54 specii din care putem cita pe cele mai importante: mătrăguna (Atropa belladonna), degeţelul roşu (Digitalis purpurea), degeţelul lânos (Digitalis lanata), isma bună (Mentha piperita), mac de grădină (Papaver somniferum), reventul (Rheum officinale), săpunăriţa (Saponaria officinalis), odolean (Valeriana officinalis), omag (Aconitum napellus), etc.

In planul de perspectivă s'a prevăzut aclimatizarea unor plante medicinale exotice cari nu pot fi înlocuite cu plante medicinale indigene.

Până în prezent s'au aclimatizat la noi cu rezultate foarte bune: reventul (Rheum undulatum) specia siberiană, rosmarinul (Rosmarinus officinalis), eucaliptul (Eucalyptus species) în Regiunea Gorj (Baia de Aramă şi Tismana).

Deasemeni se încearcă, pe baza experienţei sovietice, a se cultiva în Regiunea Craiova arborele de chinină (Cinchona species), la început ca plantă anuală.

In planul Cincinal s'a prevăzut studiul unor serii de plante medicinale, aromatice şi alimentare printre care citäm: arbustul de ceai (Thea sinensis), portocalul şi lămâiul.

Datorită florei spontane destul de variată şi bogată şi în urma măsurilor luate pentru culturile de plante medicinale, ţara noastră poate produce o cantitate însemnată de materie primă vegetală care să asigure atât consumul intern cât şi cerinţele exportului.

Dar problema nu se pune numai asupra cantităţii ci şi asupra calităţii, luând ca exemplu rezoluţia Congresului al XVIII-lea al Partidului Comunist (b) al U.R.S.S.-ului care a cerut tuturor întreprinderilor „să îndeplinească planul nu numai în ceeace priveşte indicele de cantitate, dar în mod obligator şi în ceeace priveşte calitatea", adică materia primă medicinală de natură vegetală să fie de cea mai bună calitate cu un procent maxim de principii activi.

Pentru garantarea calităţii produsului, Direcţia Standardizării înfiinţată prin decretul din 19 Noembrie 1948, a primit ca sarcină, elaborarea şi redactarea standardelor de Stat pentru plante medicinale. In aceste standarde se trec toate condiţiile pe care trebue să le îndeplinească anumite produse, asigurându-le o calitate superioară şi omogenă.

In domeniul plantelor medicinale, standardele se referă la felul cum trebue să se prezinte aceste produse atât ca aspect cât şi în ce priveste conţinutul în principii activi. Deci standardele de Stat pentru plante medicinale, impun organelor colectoare cât şi celor care le valorifică o serie de condiţii calitative în afara condiţiilor de recepţie, ambalare, depozitare şi transport.

Nu este suficient să avem materie primă de bună calitate, trebue să avem şi elemente bine pregătite în acest domeniu care să cunoască toate aceste probleme legate de industria medicamentului.

In trecut s'a observat atât în învăţământul farmaceutic cât şi în industria medicamentului lipsa unei îndrumări în direcţia utilizării şi valorificării plantelor medicinale indigene aşa încât farmacistul, deşi prin pregătirea lui teoretică ar fi avut cunoştinţele necesare unei bune activităţi în acest domeniu, era destinat a rămâne acelaşi farmacist vechi de receptură, cu orizont foarte limitat.

Iniţiativa câtorva oameni de ştiinţă care au căutat să ridice problema la nivelul importanţei ei, tendinţe care s'au manifestat mai ales în timpul războiului din cauza lipsei de medicamente venite din import, nu a dus la niciun rezultat pozitiv deoarece ele au fost rare, izolate şi mai ales s'au lovit întotdeauna de nepăsarea conducătorilor regimului din acea vreme.

Azi clasa muncitoare a creiat condiţiile necesare desvoltării acestei probleme, iar eforturile noastre trebue să se îndrepte cu toată încrederea în direcţia sprijinirii acţiunii Partidului, Guvernului şi Ministerului Sănătăţii.

Ţinând seamă de rolul social pe care-l au farmaciştii din farmaciile de Stat şi farmaciile de circuit închis, de a se îngriji de sănătatea poporului muncitor, acestora le mai revine o importantă sarcină ce se leagă de valorificarea plantelor medicinale din ţara noastră.

Pentru atingerea acestui scop, propunem ca farmacistul şef de regiune şi Directorul O.F.R. Centrofarm să îndrumeze pe farmaciştii din unităţi de a examina flora specifică din localitatea respectivă, strângând totodată date din medicina populară asupra folosirii plantelor în scopuri medicinale. Aceste date verificate în prealabil de un colectiv de farmacişti din regiunea respectivă vor fi trimese Centru-

lui de Cercetări Ştiinţifice pentru Plante Medicinale din Bucureşti.

Farmaciştii şefi ai unităţilor din regiune, în urma înfiinţării punctelor farmaceutice în cele mai îndepărtate sate, prin activitatea lor legată de teren în controlul acestor puncte, vor putea lua contact cu organizaţiile de massă (U.T.M., Pionieri, U.F.D.R.), cu Cooperativele săteşti, cu Intreprinderile forestiere, Ocoluri silvice, etc. dând îndrumări pentru colectarea plantelor medicinale.

O altă contribuţie pe care ar putea-o aduce farmaciştii din diverse localităţi, este determinarea cu exactitate a arealului acestor plante medicinale precizând locul unde planta respectivă se găseşte în cantităţi suficiente pentru a putea fi colectată, arătând în acelaşi timp şi plantele care cresc în asociaţie.

Astfel, farmaciştii aflaţi în slujba apărării sănătăţii oamenilor muncii, vor dovedi că sunt la înălţimea sarcinei ce le revine şi în acest important domeniu de studiere şi valorificare al plantelor medicinale din ţara noastră.

CICLUL „PAPAVER SOMNIFERUM" L.

Formarea alcaloizilor în planta Papaver somniferum L. în cursul desvoltării ei

Prof. KOPP E., KOVÁCS C., KOTILLA E., – Tg. Mureş

In trecut a fost răspândită părerea că alcaloizii din Papaver somniferum L. sunt conţinuţi de către indivizii verzi numai în capsule.

Cercetările mai noi însă, au arătat că planta conţine alcaloizi într'o măsură mai mică, în toate organele sale.

Astfel unul dintre noi (1) a arătat încă de acum 20 de ani, că întreaga plantă, imediat după ce a înflorit, conţine 0,012—0,022% morfină.

După *Jesper* (2) indivizii de Papaver somniferum maturi, conţin morfină într'o proporţie de 0,35% în capsule, 0,15% în tulpină şi 0,20% în frunze, în medie întreaga plantă conţinând 0,25% morfină.

După *Kabay* (3) tulpinile uscate de Papaver somniferum conţin morfină într'o proporţie de 0,010—0,030%; frunzele uscate 0,064—0,72%, planta uscată după ce a fost treerată 0,070—0,180%, iar capsulele în stare uscată 0,228—0,409%.

Fuchs (4) a precizat că puţin înainte de coacere, capsulele conţin cea mai mare cantitate de morfină, 0,4%, după care se constată o oarecare scădere. El nu a găsit alcaloizii opiumului în seminţe.

Cercetătorii sovietici, *Kljacskina* şi *Stuber* (5), folosind metodele lor proprii pentru determinarea chiar a cantităţilor mici de morfină, au arătat că în capsulele mature, fără seminţe, se găseşte 0,2—1% morfină, iar în toată planta uscată 0,2% morfină.

După *Küssner* (6) capsula matură conţine o cantitate mai mare de alcaloizi decât cea verde, sau decât cea pe jumătate matură (0,388—0,544% morfină, 0,124—0,702% alcaloid de tip nefenolic). Tot după acest cercetător, tulpinile, frunzele şi rădăcina conţin numai într'o mică măsură alcaloizi.

In timpul din urmă, *Bencze, Füschl* şi *Nagy,* (7) au arătat că în capsulele verzi, recoltate la 5—6 zile după înflorire, se găseşte morfină într'o proporţie de 0,409% şi 0,050% dintr'un alcaloid nefenolic, în timp ce capsulele complect mature conţin 0,418% morfină şi 0,040% alcaloid nefenolic.

Atât din punct de vedere al stadiului de desvoltare al plantei, cât şi din punct de vedere practic, s'a socotit necesar să se stabilească în care organ al plantei şi când apare primul alcaloid, cum variază cantitatea de alcaloizi în diferitele organe ale plantei în cursul desvoltării ei, şi, în sfârşit, ce cantitate de alcaloid se poate găsi în aceste organe când macul a ajuns la maturitate complectă.

Pentru aceste studii, s'a dovedit a fi utilă aplicarea unei metode de cercetare simplă şi rapidă pusă la punct mai de mult de unul din autori (8).

In cazul când determinarea se face pe planta verde, se procedează în felul următor: 10 g plantă verde tăiată mărunt (rădăcină, tulpină, frunze, flori sau capsule), sunt umectate cu 50 ml apă şi 0,2 ml acid nitric 10%. După triturare cu nisip de cuarţ se lasă în repaus 1—2 ore agitând din când în când. După acest timp, se adaugă 3 ml soluţie acetat de plumb (în cazul frunzelor se adaugă 5 ml), se agită şi în sfârşit se filtrează printr'un filtru plisat; dacă soluţia de acetat de plumb n'a fost pusă în cantitate suficientă, se mai adaugă filtratului încă 1 ml de soluţie de acetat de plumb. După aceasta, în filtrat se pun 3 ml soluţie sulfat de sodiu 10%, se agită şi se filtrează din nou. In cazul când cantitatea de soluţie de sulfat de sodiu nu a fost suficientă, se mai adaugă filtratului încă 1 ml de soluţie de acetat de plumb. După aceasta, în filtrat se pun 3 ml soluţie sulfat de sodiu 10%, se agită şi se filtrează din nou. In cazul când cantitatea de soluţie de sulfat de sodiu nu a fost suficientă se mai adaugă în filtrat încă 1 ml de soluţie de sulfat de sodiu. Din filtratul astfel obţinut se măsoară câte 5 ml şi se toarnă în eprubete de aceiaşi mărime şi în fiecare eprubetă se adaugă mai întâi 0,5 ml acid azotic 10%, apoi 0,2 ml soluţie de molibdat de amoniu 10%. Se lasă totul în repaus jumătate de oră, iar în cazul când s'a depus un precipitat alb, se refiltrează prin hârtie de filtru umedă. Peste filtratul astfel obţinut se toarnă 0,8 soluţie saturată de vanadat de amoniu şi se determină după o oră, pe cale nefelometrică, turbureala produsă.

Soluţiile de bază şi soluţiile comparative se prepară în modul precizat în lucrarea amintită (8).

Rezultatele obţinute:

sub 1	mai puţin de	0,0050%	clorhidrat de	morfină	
1	egal	0,0050%	,,	,,	,,
între 1—2	,,	0,0075%	,,	,,	,,
2	,,	0,0100%	,,	,,	,,
între 2—3	,,	0,0125%	,,	,,	,,
3	,,	0,0150%	,,	,,	,,
între 3—4	,,	0,0175%	,,	,,	,,
4	,,	0,0200%	,,	,,	,,
între 4—5	,,	0,0225%	,,	,,	,,
5	,,	0,0250%	,,	,,	,,

Pentru efectuarea acestor cercetări, ne-am servit de indivizi de mac proveniţi din două plantaţii diferite. Una din ele se găsea în grădina de plante medicinale de sub platoul Cornești, care aparţine Catedrei. Pe acest teren a fost semănat târziu — din

motive independente de noi — abia la 20.IV.950, seminţe de mac albastru provenite din comerţ.

Cealaltă plantaţie de mac albastru este proprietatea Sfatului Popular al oraşului Tg.-Mureş şi se află lângă barajul mare al Mureşului.*)

Terenul grădinei de plante medicinale nu a fost destul de adecvat pentru cultura macului, deoarece era sărac în îngrăşăminte, impurificat cu substanţe provenite din descompunere, deci prea calcaros.

In afară de aceasta, în anul 1949—1950 nici condiţiile climaterice nu au fost favorabile, anul fiind caracterizat prin secetă şi vară extrem de călduroasă. Această secetă a început în toamna anului 1949, a continuat în lunile de iarnă din 1950 şi apoi în lunile de vară ale aceluiaşi an. La acţiunea dăunătoare a secetei s'au adăugat căldurile mari din timpul verii, numeroase zile cu vânt şi un număr redus de zile cu cer înorat. Pentru ilustrarea celor de mai sus, prezentăm câteva date meteorologice puse la dispoziţia noastră de către O. Nagy — fost profesor de ştiinţe naturale*).

Lipsa precipitaţiunilor a fost deci de 300 mm. Din

			1949			1950							
			Oct.	Nov.	Dec.	Ian.	Febr.	Martie	Aprilie	Mai	Iunie	Iulie	Total
Precipitaţiuni mm			24,4	46,5	43,9	20,1	11,1	5,0	11,8	64,4	34,5	53,5	315,2
Nr. zilelor cu precip. peste 5 mm . .			2	4	2	1	—	—	—	6	2	4	21
Temp. medie lunară			9,3	7,7	0,7	8,0	9,0	5,2	12,8	16,0	18,2	21,6	
Nr. zilelor cu vânt	vit. vânt.	1—3	21	21	11	12	3	18	18	21	15	28	168
		4—5	3	1	—	—	—	5	3	5	3	3	23
		5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr. zilelor cu cer acoperit		parţial	14	20	15	11	19	23	27	29	27	29	214
		total	3	8	15	11	8	4	1	2	1	1	54

cauza secetei, plantaţia depe malul Mureşului a fost ameninţată de păduchii de frunze, aşa încât frunzele s'au distrus, când capsulele erau pe jumătate mature, ele căzând şi putrezind pe sol.

Pe teritoriul grădinei de plante, păduchii au apărut mai târziu şi în mai mică măsură, astfel încât ei nu au pricinuit pagube prea serioase.

Aceste condiţii nefavorabile de ordin meteorologic şi fitopatologic au contribuit ca rezultatele pe care le-am obţinut să nu corespundă cu cele ce se pot obţine în ani normali.

Seria I-a de cercetări (cu plantă verde)

Această serie de cercetări am efectuat-o pe indivizi verzi (adică părţi de plante) recoltaţi din plantaţia de pe terenul Sfatului Popular Tg.-Mureş, şi anume numai după înflorire, când capsulele nu au fost complect mature.

Scopul acestor cercetări a fost în primul rând experimentarea metodei, iar în al doilea rând obţinerea unor rezultate cu care să comparăm cercetările din seria II-a, făcute pe plante uscate.

Din determinările efectuate, se poate constata că rădăcina indivizilor verzi a conţinut totdeauna mai puţin de 0,005% morfină; conţinutul în morfină al tulpinilor mari a fost înainte de înflorire mai puţin de 0,005%, iar în timpul înfloririi a atins 0,02%, pentru ca mai târziu să scadă la 0,01% morfină. Frunzele au conţinut în timpul înfloririi circa 0,01%, mai târziu 0,02% pentru ca în timpul maturaţiei lor complecte să conţină iar 0,01% morfină. In frunzele atacate de păduchii de frunze nu s'a găsit morfină. Pedunculul floral, în timp ce planta era în floare a fost aproape lipsit de morfină, atingând însă în timpul maturaţiei valori până la 0,01%.

In capsulele goale (fără seminţe), în faza de desvoltare, s'au găsit dela început 0,01% morfină, mai târziu 0,02%, iar în timpul maturităţii 0,05%. In seminţele necoapte s'au găsit urme de morfină, care au dispărut în cursul procesului de maturaţie.

In concluzie deci, planta verde conţinea în total 0,01% morfină în timpul înfloririi şi 0,02% după înflorire.

Dacă raportăm aceste date la produsul uscat la aer, — 15% şi 10% materie uscată — avem în primul caz 0,1% morfină, iar în al doilea caz 0,14%.

Deasemenea, dacă calculăm conţinutul în morfină al capsulelor cu 15, 20 şi 25% substanţă uscată la aer, obţinem respectiv următoarele valori: 0,07%, 0,10% şi 0,20%.

Seria II-a de cercetări (cu plantă uscată)

Aceste cercetări au fost efectuate pe indivizi de mac cultivaţi de noi din stadiul incipient al desvoltării lor până la maturitate complectă. Desvoltarea

*) Aprobarea folosirii acestei plantaţii în scopul cercetărilor a fost dată de Preşedintele Sfatului Popular Iozsef Sós, căruia îi mulţumim pe această cale.

*) Mulţumim deasemenea Tov. O. Nagy pentru valoroasa sa contribuţie adusă cercetărilor întreprinse de noi.

macului în cazul de faţă a durat 99 de zile. Prima probă a fost recoltată la 32 zile dela data când planta avea circa 8 cm înălţime. Probele următoare le-am cules din 7 în 7 zile adaptându-le condiţiilor de desvoltare ale plantei. Am efectuat un număr de 10 experimentări.

Pe baza rezultatelor obţinute se poate constata că indivizii de mac conţin morfină chiar la 32 zile, în cantităţi ce pot fi puse în evidenţă (0,07%). Conţinutul în morfină creşte treptat, atingând 0,11% în a 45-a zi; iar în a 51-a zi plantele au ajuns la o astfel de desvoltare, încât se puteau distinge părţile componente ale lor. Se încheiase deci cunoscuta perioadă de desvoltare lentă a plantei, de acum înainte ea începând să se desvolte în ritm rapid. In a 66-a zi, plantele au înflorit, iar în a 77-a zi capsulele erau deja desvoltate. Cu aceasta s'a încheiat a doua perioadă de desvoltare a plantei. In a 84-a zi se puteau observa seminţe bine desvoltate, dar încă necoapte. In ziua 88-a, planta a început să se coacă, capsulele s'au îngălbenit, frunzele s'au uscat, seminţele erau încă verzi. In sfârşit, în a 99-a zi, planta s'a copt, deasemenea şi capsulele, majoritatea frunzelor căzând. Rădăcina conţinea la început 0,15—0,18% morfină, din ziua 76-a conţinutul în morfină a scăzut mult (0,05%), ulterior ridicându-se iar la 0,10%. Conţinutul în morfină al tulpinilor a fost la început de 0,15%, crescând la 0,25% în a 84-a zi. Din acest moment, conţinutul în morfină a început să scadă, la început lent, apoi rapid până la 0,05%.

Conţinutul în morfină al frunzelor, care la început era de 0,13%, s'a ridicat în a 84-a zi la 0,25% ca să scadă ulterior la 0,20%.

Conţinutul în morfină al pedunculilor a fost de 0,40% în ziua 66-a şi a scăzut treptat stabilindu-se la 0,20%.

Capsulele goale, fără seminţe, au fost cercetate în a 76-a zi şi au conţinut 0,60% morfină. Acest conţinut a crescut continuu, ajungând la valoarea maximă de 0,85%. Seminţele necoapte au conţinut în a 4-a zi o cantitate foarte mică de morfină (0,05%), care a dispărut după a 4-a zi, deşi seminţele nu erau încă coapte; se ştie că seminţele coapte nu au morfină.

Dacă considerăm cifrele raportate la întreaga plantă, constatăm creşterea continuă a conţinutului în morfină până în a 84-a zi (dela 0,07%—0,28%) după care s'a înregistrat o uşoară scădere.

Să analizăm acum concluziile de ordin practic, care decurg din rezultatele obţinute: din punct de vedere practic cel mai important obiectiv este stabilirea cantităţi de morfină obţinută pe unitatea de suprafaţă a plantaţiei (la hectar). In acest mod se poate trage concluzia, dacă merită să se extragă morfină din planta verde, sau dacă trebue să se întrebuinţeze în acest scop numai fragmentele de plantă care rămân după ce seminţele s'au copt.

Am văzut mai sus că desvoltarea indivizilor de mac cuprinde 3 faze.

In prima fază, planta este constituită numai din rădăcină şi frunze, în faza 2-a se formează tulpina, iar în faza 3-a apar pedunculii florali şi capsulele. Din punct de vedere practic există şi o a 4-a fază şi anume planta ajunsă la maturitate (fără seminţe). S'a putut calcula că plantaţia conţinea la sfârşitul primei faze 1,5 kg de morfină la hectar; în faza 2-a s'a putut obţine o cantitate de 3 kg la hectar, pe când în fazele 3—4 s'au atins valori de 10—11 kg morfină pe hectar de plantaţie.

Pe baza datelor din literatură, se poate obţine din plantă maximum 8 kg de opium pe hectar, cantitate care raportată la un procent de 12 morfină, reprezintă circa 1 kg morfină.

Aceasta dovedeşte că din opiu se obţine doar 10% morfină, ceeace constitue o metodă primitivă.

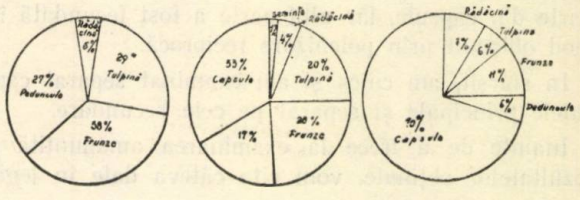
Al doilea obiectiv, ar fi să se stabilească care sunt organele plantei şi fazele ei de desvoltare cele mai prielnice pentru extragerea morfinei.

In acest scop am alcătuit tabelul de mai jos care cuprinde procentul de morfină conţinut de organele plantei în cele 3 faze de desvoltare precum şi procentul total în cele 3 faze.

	Rădăcină		Tulpină		Frunză		Peduncul		Capsulă goală		Seminţe	
	Conţinutul lor % în morfină											
La începutul înfloririi	8	6	33	29	43	38	16	27	—	—	—	—
In perioada maturizării capsulelor	12	4	21	20	29	25	12	17	16	33	10	1
După coacerea seminţelor . . .	13	7	25	6	13	11	12	6	20	70	17	—

Din datele de mai sus se poate vedea că la început morfina este repartizată aproape egal în tulpină, frunze şi peduncul. Ulterior când capsulele au ajuns la deplină desvoltare, morfina migrează, acumulându-se în capsule. In timpul coacerii, această migrare continuă, astfel încât 70% din morfină se acumulează în capsula goală, deşi greutatea acestora reprezintă doar 20% din greutatea plantei.

Aceste date sunt ilustrate mai evident prin schemele de mai jos.



Din cercetările efectuate rezultă concluzia că pentru extragerea morfinei este indicat a se utiliza numai capsulele ajunse la maturitate, eventual şi pedunculii, deoarece aceste părţi conţin 3/4 din totalul morfinei existente în plantă.

In al treilea rând, va trebui să stabilim dacă alcaloizii se găsesc ca atare în sucul plantei verzi sau dacă provin mai târziu, în urma descompunerii unor combinaţii chimice mai complexe. Referitor la această problemă, părerile sunt împărţite.

După *Goris* şi *Visnyák,* morfina se găseşte ca atare în sucul proaspăt al plantei şi nu se produce ulterior, în urma unui proces fermentativ. In opoziţie cu această teorie, după *Mitlacher* şi *Wasicky* alcaloizii se găsesc parte gata formaţi în planta verde, restul producându-se doar după uscarea ei. Mai mult, *Mossler* şi ulterior cercetătorii sovietici, *Worosov* şi *Troscenko* afirmă că în planta verde s'au găsit anumite enzime capabile să descompună alcaloizii al căror efect (oxidaţie fermentativă) ar avea drept urmare o scădere a conţinutului în alcaloizi. După *Heinrici,* alcaloizii s'ar găsi numai parţial formaţi în plantă, cea mai mare parte din ei luând naştere prin procese enzimatice şi în prezenţa aerului.

De aceiaşi părere este şi *Rotermel,* după care fermentaţia se produce mai ales în mediu acid. Deasemenea *Kabay,* presupune existenţa unor astfel de complexe alcaloide, mai mult sau mai puţin fixe.

Pe baza cercetărilor noastre, considerând planta în condiţie atmosferică cu umiditate foarte scăzută, s'a dovedit că întreaga plantă conţine înainte de înflorire 0,10% şi imediat după înflorire 0,14% morfină.

Capsulele proaspete (fără seminţe) raportate la aceleaşi condiţii, conţin în stadiile iniţiale ale desvoltării 0,07%, mai târziu 0,10% şi 0,20% morfină. Dacă comparăm aceste date cu valorile obţinute la planta şi capsulele uscate, respectiv 0,23%, 0,60% şi 0,70%, putem conchide că în planta verde morfina se găseşte doar parţial sub formă definitivă, restul urmând să se formeze în cursul uscării plantei. Această afirmaţie a noastră poate fi considerată doar în parte exactă, deoarece materialul utilizat pentru cercetări provine din culturi diferite de Papaver.

Din această cauză, dorim să continuăm cercetările noastre în această direcţie.

BIBLIOGRAFIE

1) *Kopp E.:* Heil und Gewürzpflanzen XII, 1929-30, pag. 27.
2) *Jesper:* Dansk Tiddskrift for Farmacie 13/1936, pag. 22.
3) *Kabay, I.:* Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Ertesitöje XII, 1936, pag. 387.
4) *Fuchs:* Pharm. Monatshefte, 1932, Nr. 10
5) *Kljacskina, Stuber:* Arh. Pharm. 1933, pag. 217.
6) *Küssner:* Scienta Pharmaceutica 1941, Nr. 11.
7) *Bencze, Füschul şi Nagy:* Magyar Kemikusok Lapja IV, 1949.
8) *Kopp E.:* Magyar Gyógyszeresztudományi Ertesitöje XX, 1944, pag. 367.

(Laboratorul de Farmacognozie; Institutul Medico-Farmaceutic, Tg. Mureş).

Incercări de cultură şi selecţionare a plantei Papaver somniferum L. efectuate în cursul anului 1951

Prof. KOPP E., KOVÁCS C. - Tg. Mureş

In cursul anului 1951, am efectuat peste 300 de experienţe cu indivizi de *Papaver somniferum* din recoltă proprie.

In toate cazurile am determinat forma capsulelor, mărimea şi culoarea lor, conţinutul în morfină, relativ şi absolut al capsulelor goale, stabilind în acelaş timp cantitatea de seminţe a lor.

Noi am efectuat două semănături, deoarece printre altele am căutat să stabilim şi influenţa momentului însămânţării în problemele luate în studiu.

Prima semănătură am făcut-o între 25—30 Martie, cea de a doua după 6 săptămâni (7—8 Mai).

Deasemeni, am mai căutat să precizăm ce influenţă are şi autopolenizarea. In acest scop am izolat parte din capsule, iar altă parte a fost fecundată în mod obişnuit prin polenizare reciprocă.

In sfârşit, am cules şi am examinat separat capsulele principale şi separat pe cele secundare.

Inainte de a trece la examinarea amănunţită a rezultatelor obţinute, vom cita câteva date în legătură cu condiţiile mediului în care am făcut aceste experienţe.

Planta a fost cultivată în cele mai bune locuri ale grădinii de plante a Institutului. Solul a prezentat în cursul acestui an o fertilitate mediocră. Indivizii nu au răsărit în totalitate, iar exemplarele care au răsărit s'au desvoltat bine, prezentând capsule multe, deasemenea bine desvoltate. Perioada de înflorire a fost lungă, s'a observat chiar că prima perioadă de înflorire a fost urmată de o a doua; noi atribuim acest fapt numeroaselor ploi ce au căzut în cursul lunii Iunie (99,7 mm precipitaţiuni), din care cauză plantele aflate în prima perioadă de înflorire au produs o nouă serie de capsule. Printre agenţii vătămători ai plantei, s'a constatat existenţa unui număr mare de păduchi (Centorrynchus Macla Alba), care au cauzat găurirea multor capsule, iar altora din ele, reducerea, cu mult sub normal, a numărului de seminţe.

Din statisticile întocmite, s'a putut constata că în Tg.-Mureş clima este în general uscată, zilele cu

precipitaţiuni peste 5 mm sunt în număr relativ mic, numărul zilelor cu vânt, în schimb, fiind mare.

Din punct de vedere al culturii de plante şi mai ales în ceeace priveşte *Papaver somniferum,* repartizarea zilelor ploioase este destul de favorabilă, cu excepţia zăpezilor care au căzut prea puţin în timpul iernei şi a precipitaţiunilor puţin abundente dela începutul verii (Mai, Iunie) din anumiţi ani.

Deasemenea, nu este favorabil maturizării capsulelor de mac, faptul că uneori luna August este prea ploioasă.

Intrucât macul este o plantă anuală, care se cultivă din Aprilie până în Iulie, este indicat să se ţină seama mai curând de datele perioadei de cultură, decât de datele calendaristice.

Din punct de vedere al rezervelor de apă ale solului însă, trebue să se aibă în vedere şi datele din toamna şi iarna precedentă, deci de perioada cuprinsă între luna Octombrie a anului precedent şi luna Iulie a anului în curs. In concluzie, datele importante sunt cuprinse în decursul a 10 luni, în cazul de faţă dela începutul lunii Octombrie 1950 până la sfârşitul lui Iulie 1951.

Intr'o lucrare mai veche, în legătură cu sfecla de zahăr, unul dintre noi a arătat că există anumite relaţii absolute între condiţiile de umiditate ale perioadei în care se desvoltă planta şi desvoltarea internă a ei.

Se poate deci presupune că aceste relaţii sunt valabile şi pentru mac.

In aceste 10 luni, cele 28 zile ploioase, câte au fost la Tg.-Mureş, au totalizat un nivel de precipitaţiuni de 37,6 mm, în consecinţă anul agricol putând fi considerat relativ umed, repartizarea zilelor ploioase fiind şi ea favorabilă. Dacă comparăm aceste date cu cele ale anului 1949—1950, — an relativ secetos, — diferenţa este şi mai evidentă. Totuşi întrucât zilele cu vânt au fost în număr foarte mare (240), apa s'a evaporat repede. Anul 1950—1951 a fost caracterizat şi prin faptul că o parte a lunilor de iarnă (Ianuarie—Martie 1951) a fost blândă, pe când perioada de maturaţie a plantei (Iulie 1951) a fost mai răcoroasă ca deobicei. (19,6° C în medie).

Toate aceste date au influenţat desvoltarea plantei şi rezultatele recoltei. Concluzii definitive nu pot fi trase însă, decât după observaţii făcute în curs de mai mulţi ani.

Gruparea rezultatelor experimentale şi prelucrarea lor

Rezultatele experimentale pot fi grupate pe baze diferite, după natura problemelor ce trebuesc soluţionate:

TABEL

privind rezultatele de cultivare şi selecţionare a plantei Papaver somniferum L. în cursul anului 1951

(MEDII)

CRITERIILE DE EVALUARE	Greutatea capsulelor în g	Greutatea capsulelor goale în g	Greutatea % a capsulelor	Conţinutul % de morfină	Cantitatea de morfină aflată în capsulă %	Observaţiuni
Recolta precoce	5,34	2,68	50,2	0,71	19,0	
Recolta târzie	5,48	3,14	57,3	0,76	23,9	
Autopolenizare	3,63	2,65	73,0	0,72	19,1	
Polenizare încrucişată	6,14	2,96	48,2	0,73	21,6	
Capsule principale	5,57	3,04	54,6	0,74	22,5	
Capsule secundare	5,49	2,67	48,6	0,88	18,4	
Capsulă rotundă	5,60	3,00	53,6	0,50	15,0	
Capsulă în formă de butoiaş	5,49	2,78	50,7	0,74	21,6	
Capsulă alungită	4,61	2,77	60,1	0,63	17,6	
Capsulă piriformă	5,26	2,85	54,2	0,77	21,9	
Capsulă turtită la bază	4,57	2,77	60,6	0,73	20,2	
Capsule mici	2,77	2,31	83,4	0,74	17,1	
Capsule medii	5,29	2,88	54,5	0,70	20,2	
Capsule mari	8,90	3,62	40,7	0,76	27,5	
Seminţe albastru deschis	4,93	2,47	50,1	0,78	19,3	
Seminţe albastru închis	5,93	2,78	46,9	0,73	20,3	
Seminţe cenuşiu deschis	5,49	2,99	54,4	0,70	20,9	
Seminţe cenuşiu închis	6,25	3,13	50,1	0,63	19,7	
Seminţe brune	4,73	2,90	61,3	0,88	25,5	

a) *Influenţa semănăturii precoce şi târzii.*

In general nu s'a observat nici o diferenţă esenţială privind mărimea capsulelor (5,34 g, respectiv 5,48 g), la indivizi semănaţi devreme sau târziu. In schimb cantitatea de seminţe este mai mică (50,2% faţă de 57,3%) la indivizi semănaţi târziu. In ceeace priveşte conţinutul în morfină al capsulelor, acesta este ceva mai ridicat 0,76% faţă de 0,71%.

Pe baza acestor date, s'a putut constata o situaţie asemănătoare şi în ceeace priveşte conţinutul absolut în morfină al capsulelor, adică capsulele provenite din culturile care s'au făcut mai târziu, conţineau în valoare absolută, mai multă morfină (23,9 mg faţă de 19 mg).

b) *Influenţa autopolenizării şi a polenizării încrucişate.*

Ştim că macul este o plantă tipic allogamă, dar într'o oarecare măsură este capabilă şi de autopolenizare. Această proprietate are o mare importanţă din punctul de vedere al selecţionării plantei, deoarece pot rezulta linii pure, dintre care se vor alege cele mai corespunzătoare pentru încrucişare, obţinându-se astfel o varietate cât mai favorabilă scopului urmărit.

Din aceste motive, am studiat efectul autopolenizării şi al polenizării încrucişate, ajungând la următoarele concluzii: capsulele provenind dela plante autopolenizate au jumătate din mărimea celor rezultate dela indivizi polenizaţi încrucişat (3,63 g respectiv 6,14 g). Prin autopolenizare, formarea de seminţe se reduce în şi mai mare măsură. Nu se observă nici o diferenţă în conţinutul la % în morfină al capsulei (0,72% respectiv 0,73%), provenind dela indivizi autopolenizaţi şi polenizaţi prin încrucişare.

Deasemenea, nu există diferenţe esenţiale între conţinutul absolut în morfină al capsulelor (19,1 g, respectiv 21,6 mg), ceeace se explică prin faptul că însăşi capsula, independent de polenizare se desvoltă în mod normal în ambele cazuri.

c) *Caracterele capsulelor principale şi ale capsulelor secundare.*

Nu am putut constata diferenţe esenţiale între mărimea medie a capsulelor principale şi a capsulelor secundare (5,57 g, respectiv 5,49 g).

Acest fapt, în opoziţie cu concepţiile răspândite în general până în prezent, poate fi explicat prin ploile abundente din cursul lunii Iulie care nu au mai influenţat desvoltarea capsulelor principale ajunse la maturitate, dar au uşurat creşterea capsulelor secundare aflate în perioada de desvoltare.

Rezultate neprevăzute s'au obţinut şi în ceeace priveşte proporţia dintre capsule şi seminţe (54,6%, respectiv 48,6%), aceste cifre indicându-ne că există o cantitate mai mare de seminţe raportată % în capsulele secundare, decât în capsulele principale. Această observaţie are aceeaş explicaţie ca cea precedentă. In ceeace priveşte conţinutul % de morfină, capsulele principale conţineau mai multă morfină decât cele secundare (0,74%, respectiv 0,69%). Acelaş lucru s'a putut stabili şi în privinţa cantităţii absolute de morfină din capsule (22,5 mg respectiv 18,4 mg).

d) *Prelucrarea datelor privind forma capsulelor.*

După forma pe care o prezintă capsulele, ele au fost grupate în felul următor de către noi: capsule rotunde, în formă de butoiaş, alungite, în formă de pară şi turtite la bază.

Trebue să menţionăm însă că nu avem siguranţă deplină, dacă capsulele turtite la bază formează o grupă separată. Nesiguranţa în această problemă se datoreşte faptului că porţiunea superioară a capsulelor turtite la bază nu are o conformaţie unitară, ci dimpotrivă ia aspectul uneia sau alteia din celelalte grupe. Se poate presupune că forma capsulelor turtite la bază, ia naştere în felul următor: porţiunea mijlocie a pereţilor unor capsule nefiind destul de desvoltată este subţire, şi în această regiune capsula, neputând rezista presiunii porţiunii superioare, se turteşte.

Cultivatorii nu apreciază în general acest tip de capsulă şi în consecinţă, în cursul experienţelor viitoare, vom elimina şi noi varietatea de plantă care dă capsule turtite la bază, acest lucru putând fi făcut cu atât mai mult, cu cât capsulele turtite la bază s'au dovedit că există în număr mic.

Deasemenea, am obţinut un număr mic de capsule alungite, din celelalte 3 tipuri obţinând în schimb un număr aproximativ egal.

In privinţa raportului dintre capsule şi seminţe, proporţia cea mai favorabilă pentru seminţe a fost constatată în cazul capsulelor în formă de butoiaş (50,7%), iar media în cazul capsulelor rotunde şi piriforme a fost de 53,6%—54,2% şi nefavorabilă în cazul capsulelor alungite şi turtite la bază (60,1%—60,6%). In ceeace priveşte conţinutul % în morfină, el a fost scăzut în cazul capsulelor rotunde (0,50%), mediu în cazul capsulelor alungite (0,63%) şi ridicat la celelalte tipuri (la capsule în formă de butoiaş de 0,74%, la capsule periforme de 0,77% şi la capsule turtite la bază de 0,73%).

Se pare că varietatea cea mai adecuată pentru cultivarea macului în vederea extragerii alcaloizilor, este acea cu capsula piriformă, deoarece capsula este suficient de mare (5,26 g greutate), raportul capsulă-seminţe este favorabil (54,2% capsula, 45,8% seminţele) şi prezintă conţinutul relativ şi absolut cel mai ridicat de morfină (0,77% respectiv 21,9 mg).

e) *Prelucrarea datelor privind mărimea capsulelor.*

Capsulele au fost grupate după mărime, în 3 categorii: *capsule mici* (sub 4 g), *capsule mijlocii* (între 4—7 g) şi *capsule mari* (peste 7 g). Mărimea medie a fost: 2,77, 5,29 şi 8,90 g.

Am observat că, cu cât capsulele sunt mai mici, cu atât raportul capsulă-seminţe este mai defavorabil pentru seminţe. Capsulele mici au conţinut 16,6%, capsulele mijlocii 45,5% şi capsulele mari 59,3% seminţe. Această constatare este în concordanţă cu cerinţele plantatorilor care vor capsule cât mai mari şi cât mai grele. Aceleaşi cerinţe se impun şi în cazul cultivării macului pentru alcaloizi, deoarece s'a dovedit că în capsulele mari se găseşte cea mai mare cantitate relativă şi absolută de morfină (0,76%, respectiv 27,5 mg).

Luând în considerare mărimea capsulelor şi nu-

mărul lor, am putut distinge 2 tipuri de mac selecţionat şi anume: un tip care conţine 3—5 capsule mari, iar celălalt tip care prezintă capsule în număr mai mare 5—10, însă de mărime medie.

Deşi selecţionarea macului pentru alcaloizi este o problemă care mai necesită cercetări, totuşi, deocamdată putem stabili cu certitudine, că speciile care dau capsule mici nu pot fi întrebuinţate în acest scop, chiar dacă numărul capsulelor produse trece de 10 pe individ.

f) *Prelucrarea datelor privind culoarea semințelor.*

In cursul cercetărilor noastre nu am luat în consideraţie semințele de culoare deschisă (albe-gălbui), deoarece poporul nu cunoaşte semințele de culoare deschisă şi nici nu le utilizează în consecinţă.

Am grupat semințele de culoare deschisă în felul următor: albastru deschis, albastru închis, gris deschis, gris închis şi brun. Se poate însă presupune că culoarea brună nu este o culoare de sine stătătoare ci un semn de maturizare şi desvoltare incomplectă. In sprijinul acestei afirmaţii, se poate aduce faptul că aceste capsule sunt cele mai mici (4,73 g) şi conţin cele mai puţine seminţe (38,7%).

In general capsulele care conţin seminţe de culoare deschisă sunt mai mici (4,93—5,49 g), capsulele care conţin seminţe de culoare închisă sunt mai mari (5,93—6,25 g).

In legătură cu raportul capsulă-seminţe, am observat că, capsulele cu seminţe de culoare închisă conţin seminţe mai multe (53,1—49,9%), iar capsulele cu seminţe de culoare deschisă, conţin seminţe mai puţine (49,9—45,6%).

In ceeace priveşte conţinutul % de morfină, capsulele de culoare mai deschisă conţin mai multă morfină (0,78—0,70%), pe când cele de culoare închisă sunt mai sărace în morfină (0,73—0,63%), iar conţinutul în morfină al capsulelor cu seminţe brune este foarte ridicat (0,88%).

In concluzie, în scopul cultivării plantei Papaver somniferum L. pentru obţinerea de alcaloizi, cele mai adecuate sunt varietăţile ale căror seminţe au o culoare albastră închis. Capsulele acestor seminţe sunt mari, au un conţinut ridicat de morfină şi produc multe seminţe.

Laboratorul de Farmacognozie; Institutul Medico-Farmaceutic, Tg. Mureş).

Experimentări cu Papaver somniferum L. în vederea sporirii procentului de morfină în opiu

Prof. BUIA AL., POP E. – Craiova

Generalităţi

După cum se ştie, opiul reprezintă sucul (latexul) îngroşat obţinut prin inciziuni superficiale făcute în capsulele de Papaver somniferum L.

In momentul ieşirii latexului din plantă, el se prezintă sub forma unei emulsii albe, lăptoase. La aer se usucă după câteva ore colorându-se în brun deschis sau brun roşietic, se adună, apoi i se dă forma unor turte neregulate, rotunjite, diformate de propria lor presiune. In această stare se păstrează în bucăţi de cca. 1/4—1/2 kg ferite de praf, la umbră, timp îndelungat.

Opiul are o reacţiune acidă, miros pronunţat, gust amar, iute şi greţos.

Opiul brut conţine în medie cca. 20 alcaloizi dintre care mai importanţi sunt: morfina 12—18%, narcotina 4—8%, codeina 0,2—0,8%, pseudomorfina 0,02%, thebaina 0,2—0,5%, laudanina 0,01%, papaverina 0,5—0,1%, narceina 0,1—0,4%, laudanosina 0,0008%, criptopina 0,0015%, protopina 0,003%, apoi în proporţii şi mai reduse se află: gnoscôpina, oxinarcotina, hidrocotarnina, xantalina, etc.

Din punct de vedere medicinal şi farmaceutic valoarea opiului constă în primul rând în cantitatea de morfină pe care o conţine. Cu cât procentul de morfină este mai ridicat, cu atât şi opiul este de o calitate superioară.

Obiectul cercetărilor, materialul experimentat şi metoda de lucru

Având în vedere importanţa mare de care se bucură opiul în comerţul farmaceutic de pretutindeni, încă din toamna anului 1945 am început să lucrăm la selecţia macului cultivat pentru seminţe (Papaver somniferum L.), în vederea sporirii procentului de morfină în opiu, recoltarea opiului fiind socotită în această problemă ca un proces accesoriu.

Intrucât în literatura ce ne-a stat la dispoziţie n'am găsit nicio indicaţie privitoare la problema noastră, din iniţiativă proprie, am procedat după cum urmează: în toamna anului 1945 am procurat seminţe de mac din localităţile Cluj, Satu-Mare, Arad, Tg. Mureş, Sângeorz-Băi (Năsăud), Sibiu. Aceste seminţe au fost semănate în aceiaşi cantitate, toate odată, în primăvara anului 1946 (Martie 16) pe un sol brun-roşcat de pădure, în Ferma Facultăţii de Agronomie Cluj pe parcele separate egale, de 3/12 m. Toate culturile de pe parcelele făcute cu seminţe de provenienţă diferită au fost supuse aceloraşi lucrări de întreţinere (rărit, plivit, prăşit), etc.

TABELA I

cu rezultatul analizelor de opiu provenit dela Papaver somniferum L., var. album

PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN CLUJ			PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN SATU-MARE		
Forma capsulei	Nr. probei	% de morfină în opiu	Forma capsulei	Nr. probei	% de morfină în opiu
Capsule turtite	1	20,80%	Capsule turtite	1	15,20%
	2	10,15%		2	9,10%
	3	18,30%		3	11,70%
	4	20,10%		4	12,50%
	5	19,00%		5	20,20%
Capsule alungite	1	8,40%	Capsule alungite	1	19,80%
	2	7,10%		2	12,30%
	3	10,70%		3	8,80%
	4	12,00%		4	10,00%
	5	9,00%		5	6,90%
Capsule intermediare	1	20,60%	Capsule intermediare	1	19,20%
	2	11,00%		2	10,40%
	3	9,80%		3	11,00%
	4	7,40%		4	6,80%
	5	19,80%		5	8,60%
PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN ARAD			PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN TG.-MUREȘ		
Capsule turtite	1	15,20%	Capsule turtite	1	12,20%
	2	12,40%		2	17,30%
	3	10,50%		3	11,70%
	4	9,80%		4	13,60%
	5	16,40%		5	14,80%
Capsule alungite	1	18,00%	Capsule alungite	1	10,80%
	2	7,90%		2	12,80%
	3	16,00%		3	15,00%
	4	10,40%		4	11,90%
	5	17,00%		5	9,00%
Capsule intermediare	1	12,40%	Capsule intermediare	1	9,80%
	2	11,80%		2	13,90%
	3	18,10%		3	16,40%
	4	6,80%		4	7,40%
	5	12,70%		5	16,80%

TABELA II

cu rezultatul analizelor de opiu provenit dela Papaver somniferum L., var. nigrum

PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN SIBIU			PLANTE DE PROVENIENȚĂ DIN SÂNGEORZ-BĂI (Năsăud)		
Forma capsulei	Nr. probei	% de morfină în opiu	Forma capsulei	Nr. probei	% de morfină în opiu
Capsule turtite	1	7,60%	Capsule turtite	1	10,80%
	2	9,00%		2	8,40%
	3	6,80%		3	9,30%
	4	7,20%		4	9,20%
	5	10,80%		5	8,40%
Capsule alungite	1	6,00%	Capsule alungite	1	7,20%
	2	10,40%		2	9,10%
	3	8,20%		3	10,40%
	4	10,30%		4	9,80%
	5	7,40%		5	6,20%
Capsule intermediare	1	9,30%	Capsule intermediare	1	7,40%
	2	10,20%		2	10,40%
	3	8,10%		3	9,00%
	4	6,00%		4	7,10%
	5	8,40%		5	8,90%

Intre timp am ales din fiecare parcelă câte 15 plante, luând în considerare forma capsulelor: turtite (cinci plante), alungite (5 plante) şi intermediare (5 plante), deci în total 90 plante. La 15 Iulie s'a făcut recoltarea opiului separat de pe fiecare plantă în parte (90).

Recoltarea opiului

La data când capsulele au ajuns la creşterea lor definitivă cu cca. 2 săptămâni înainte de maturitatea complectă, am făcut pe o jumătate a lor, 3 tăieturi orizontale, perpendiculare pe direcţia tuburilor laticifere, distanţa între tăieturi fiind de cca. un cm. Tăieturile se pot face cu bisturie sau lame obişnuite, în mod normal dimineaţa, începând dela ora 6 până la 10—11.

Latexul iese la exteriorul capsulelor pe direcţia tăieturilor sub formă de picături de suc lăptos, de culoare albicioasă, care însă în contact cu aerul se brunifică. După 5 ore, timp socotit suficient pentru ieşirea la maximum a latexului, evaporarea apei şi coagularea lui, am adunat opiul, tot cu ajutorul bisturielor, pe lame de sticlă, apoi l-am aşezat la aer, în vase de porţelan ori lut, sau învelit în frunze verzi de mac. După 2—3 zile am procedat la fel şi pe cealaltă jumătate a capsulei. In felul acesta se extrage aproape în întregime latexul din întregul cuprins al capsulei. Din fiecare probă de opiu recoltat astfel, s'a procedat mai departe la dozarea morfinei.

Determinarea procentului de morfină

Determinarea s'a făcut de Prof. Slusanschi Horia, între 1 Ianuarie şi 28 Februarie 1947. Principiul metodei folosite constă în precipitarea majorităţii alcaloizilor secundari prin adăugirea unei cantităţi limitate de amoniac, iar precipitarea morfinei se face tot cu amoniac, însă în exces şi în prezenţa eterului. Se îndepărtează apoi alcaloizii secundari ce au mai rămas. Se elimină amoniacul prin încălzirea morfinei la 100°, apoi se determină morfina gravimetric sau titrimetric.

Rezultatele cercetărilor din primul an de experienţă

In primul an am urmărit să stabilim dacă între seminţele aduse din diferite localităţi există vreo deosebire privitoare la cantitatea de morfină din opiu. După cum s'a arătat mai sus, de pe fiecare parcelă şi deci din plante de diferite provenienţe am ales câte 15 exemplare pe care le-am notat şi le-am urmărit până la sfârşitul perioadei de vegetaţie. De pe fiecare plantă am obţinut separat opiul aşa cum am arătat mai sus, iar recoltarea seminţelor s'a făcut între 6—12 Septembrie 1946, tot separat, pentru fiecare plantă în parte. In alegerea plantelor s'a ţinut seama de forma capsulelor pentru a stabili dacă eventual aceasta ar influenţa cu ceva procentul de morfină în opiu. Am urmărit 3 forme de capsule: turtite, alungite şi intermediare.

In tabelele I şi II dăm rezultatul analizelor în ceeace priveşte cantitatea de morfină din opiu pentru fiecare probă aparte

Din aceste tabele, care indică procentul de morfină în opiu, provenind din cele 90 probe analizate, se constată următoarele:

a) Procentul cel mai mic de morfină aflat a fost de 6, iar procentul cel mai ridicat de 20,80, limite între care sunt cuprinse şi variază toate datele aflate

b) Analizând rezultatele după provenienţe, se observă că procentul cel mai mic, de 6—7, se află în opiul recoltat dela macul provenit din toate cele 6 localităţi.

c) Papaver somniferum var. nigrum prezintă procentul cel mai mic de morfină în opiu, maximum fiind de 10,80, aflat în prima probă de mac cu capsula turtită provenită dela Sângeorz-Băi (Năsăud). In concluzie, această varietate (Papaver somniferum var. nigrum) în toate cazurile, atât provenind dela Sibiu, cât şi dela Sângeorz-Băi, prezintă un procent mult mai scăzut şi anume numai jumătate din cantitatea maximă de morfină din opiul recoltat dela Papaver somniferum var. album.

d) Cantitatea de morfină existentă în opiul provenind dela Papaver somniferum var. album prezintă o mare variabilitate, care oscilează dela 6,80% până la 20,80%. Deasemenea se constată că probele de opium dela Tg. Mureş, prezintă procentul cel mai ridicat de morfină (17,30), cel dela Arad (20,20), iar cel dela Cluj (20,80). In general vorbind, probele de opiu provenind dela Cluj se apropie mult de cele dela Satu-Mare, iar probele dela Arad, de cele dela Tg. Mureş.

e) Nu s'a putut constata nici o deosebire dependentă de forma capsulelor: alungite, turtite şi intermediare. Variabilitatea procentului de morfină este deopotrivă la toate cele 3 forme de capsule analizate.

f) S'au urmărit şi alte caractere care n'au fost trecute în tabel de ex. înălţimea plantelor, forma şi mărimea frunzelor, data înfloritului, etc., care au fost trecute în carnetul de observaţii, însă nu s'a constatat nici o legătură între ele şi conţinutul în morfină al opiului.

g) Din datele expuse mai sus, reese că prezenţa morfinei în opiu nu este în legatură cu niciunul din caracterele de morfologie externă urmărite. Aceasta este în legătură însă, cu factorii biotici interni ai plantei, care desigur sunt influenţaţi la rândul lor de complexul factorilor ecologici externi şi vegetativi.

h) In lucrările de selecţiune expuse în continuare, am găsit nimerit să luăm în considerare numai probele de Papaver somniferum var. album, care prezintă un procent de morfină în opiu mai ridicat de 19%. După cum reese din tabelele de mai sus, 8 probe şi anume: 5 probe dela plantele provenite din Cluj şi 3 probe dela plantele provenite din Satu-Mare, au procentul de morfină peste 19, deci acestea constitue materiale cu care se va proceda mai departe la selecţiune.

Lucrările de selecţiune şi înmulţire prin seminţe

In primăvara anului 1947 am ales din cele 90 probe de seminţe recoltate dela cei 90 indivizi de Papaver somniferum var. album şi Papaver somni-

ferum var. nigrum, 8 probe şi anume pe acelea provenind dela indivizi al căror opiu rezultat a conţinut cel puţin 19% morfină. Aceste probe au fost alcătuite din:

3 probe recoltate dela Cluj dela indivizi cu capsule turtite

2 probe recoltate dela Cluj dela invidizi cu capsule intermediare.

1 probă dela indivizi cu capsule turtite

1 probă dela indivizi cu capsule alungite

1 probă dela indivizi cu capsule intermediare.

Toate aceste ultime 3 probe au provenit dela indivizi recoltaţi la Satu-Mare.

Am procedat la semănarea în comun a seminţelor provenite dela aceste plante, pentru a spori cantitatea de seminţe şi a putea pune în experienţă şi alţi factori, care se poate bănui că influenţează procentul de morfină în opiu, de ex.: data semănatului, staţiunea sau localitatea în care se cultivă, luminozitatea. etc.

In campania agricolă 1947, pe teritoriul Fermei Facultăţii de Agronomie din Cluj, pe un sol brun de pădure s'au cultivat împreună seminţele provenite dela cele 8 probe, aducându-li-se următoarele metode de cultură:

Terenul arat toamna, după o cultură de prăşitoare, s'a grăpat în primăvara anului 1947 cu o grapă obişnuită, s'a semănat în rânduri la distanţă de 50 cm. între rânduri şi la o adâncime de 1 cm. Imediat după semănat s'a tăvălugit. Data însămânţării a fost 26 Martie. La 8 Aprilie au răsărit majoritatea plantelor. Lucrările de întreţinere practicate în continuare au fost: prima prăşilă combinată cu lucrările de rărire a plantelor la distanţă de 8 cm. pe rând, care s'au executat la data de 2 Mai, făcându-se cu mâna. La 12 Mai s'a aplicat a doua prăşilă pe cale mecanică.

La 15 Iunie majoritatea plantelor au fost înflorite, iar între 2 şi 15 Iulie s'a făcut recoltarea opiului dela un număr de câteva sute de plante. Recoltarea opiului s'a efectuat în comun, iar determinarea procentului de morfină în opiu s'a făcut în Ianuarie 1948. Recoltarea opiului şi determinarea procentului de morfină s'au efectuat după aceleaşi metode amintite la început. Recoltarea seminţelor s'a făcut toamna între 10—15 Septembrie 1947.

Analizând global procentul de morfină în opiul recoltat în Iulie 1947, am aflat un procent de morfină de 20,4.

Influenţa inciziunilor aplicate pe capsule asupra greutăţii seminţelor şi grosimii pereţilor capsulei

Pentru ca seminţele normale să ajungă la maturitatea complectă cu o putere de germinaţie normală, se cere ca recoltarea opiului să se facă în aşa fel, încât procesul de maturizare al seminţelor să nu fie stânjenit în desvoltarea lui. Pentru acest considerent, tăieturile practicate pe capsule se fac până la o adâncime de 1 mm, fapt care nu prejudiciază cu nimic maturizarea seminţelor atât în ceeace priveşte greutatea, puterea de germinare, cât şi procentul în ulei al seminţelor. Aceste tăieturi de cca. 1 mm adâncime şi care nu perforează niciodată în întregime endocarpul capsulei, sunt considerate inciziuni normale, prin care se poate opera cu succes recoltarea opiului, fără a stânjeni cu nimic producţia de seminţe şi în felul acesta, recoltarea opiului devine numai o anexă a culturii macului pentru seminţe, rentabilitatea culturii fiind mărită.

Inciziunile care se efectuează la o adâncime mai mare şi deci taie în întregime capsula, punând seminţele în contact direct cu mediul exterior, stânjenesc parţial sau total procesul de maturizare a seminţelor. In majoritatea cazurilor, seminţele din capsulele perforate complect se mucegăesc şi rămân pipernicite, sau dacă se desvoltă normal din punct de vedere morfologic nu germinează deloc sau prezintă o putere de germinare cu totul redusă.

In al doilea rând, am căutat să vedem în ce măsură inciziunile normale stânjenesc sau nu desvoltarea normală a capsulelor şi mai precis grosimea peretului pericarpului capsular.

Am căutat deasemeni să stabilim, dacă procentul de ulei al seminţelor variază dela capsulele rămase neincizate, — deci dela acelea dela care nu s'a recoltat opiu, — la cele incizate normal, adică acelea dela care s'au făcut lucrări de recoltare a opiului.

După observaţiile noastre trecute în tabelul care urmează, la toate formele de capsule analizate, inciziunile normale nu influenţează cu nimic grosimea peretelui capsular, mărimea, greutatea şi procentul de ulei al seminţelor.

După cum reese din datele trecute în acest tabel, greutatea seminţelor dintr'o capsulă, precum şi grosimea pereţilor capsulari, practic vorbind, nu variază cu nimic între capsulele incizate dela care s'a recoltat opiul şi capsulele neincizate dela care nu s'a recoltat opiul.

Cât priveşte cantitatea de ulei în seminţe, la o umiditate de 7,7—8,23% a variat dela 42—45,64% în substanţă umedă şi dela 45,77—49,67% în substanţă uscată. Aceste analize arată că practic nu există nici o deosebire între seminţele din capsule incizate şi cele neincizate.

In campania agricolă a anului 1948, am încercat să stabilim dacă epoca semănatului în Regiunea Cluj influenţează cu ceva procentul de morfină din opiu. Pentru aceasta am preconizat o experienţă cu epocile de însămânţare cu 4 variante, în 5 repetiţii pe parcele mari de 3/12 m. Epocile de însămânţare au fost: 13 Martie, 23 Martie, 2 Aprilie şi 12 Aprilie.

Din cauza terenului cu totul impropriu pentru cultura macului şi a altor factori de forţă majoră, experienţele nu au reuşit şi rezultatele obţinute nu pot fi luate în considerare.

O parte din seminţe au fost înmulţite şi trecute în anii următori în cultura mare. Acest material valoros se află la Cluj şi Craiova.

Concluzii

Metoda pentru ameliorarea macului în vederea sporirii procentului de morfină în opiu prin selecţiune în massă, deşi s'a executat numai într'un singur an a dat rezultate satisfăcătoare, obţinându-se o cantitate mare de seminţe, în care, — în decursul a 2 ani cât au fost înmulţite succesiv, — procentul

TABEL COMPARATIV

asupra greutăţii seminţelor, grosimii pereţilor capsulari dela capsulele incizate şi neincizate la Papaver somniferum, var. album

Anul	Forma capsulei	Nr. probei	Greutatea seminţelor unei capsule				Grosimea pereţilor unei capsule			
			Nerec. opiu		Rec. opiu		Nerec. opiu		Rec. opiu	
			Greutatea seminţelor în g	Media g	Greutatea seminţelor în g	Media g	Grosimea pereţilor capsulei în mm	Media mm	Grosimea pereţilor capsule în mm	Media mm
1947	Turtită	1	7,050	6,440	5,800	6,020	1,03	1,08	1,04	1,01
		2	6,220		6,400		1,12		1,08	
		3	8,000		6,200		1,11		0,90	
		4	4,500		7,700		1,06		1,05	
1947	Alungită	1	5,800	5,750	6,900	5,600	1,08	1,06	1,05	1,05
		2	4,500		6,000		1,09		1,12	
		3	4,600		5,000		1,10		1,04	
		4	8,000		4,500		1,00		1,02	
1947	Inter-mediară	1	7,950	6,460	5,500	5,220	0,95	1,02	1,09	1,09
		2	7,600		5,700		1,07		1,01	
		3	5,500		4,700		1,05		1,12	
		4	6,300		5,000		1,04		1,15	
1948	Turtită	1	5,800	6,710	Nu s'a recoltat opiu		1,00	1,06	Nu s'a recoltat opiu	
		2	6,800				1,15			
		3	7,300				1,00			
		4	7,200				1,00			
1948	Alungită	1	6,800	6,600	„		1,12	1,07	„	
		2	6,200				1,02			
		3	6,000				1,11			
		4	7,400				1,03			
1948	Inter-mediară	1	6,400	6,200	„		0,80	1,00	„	
		2	5,200				1,05			
		3	6,300				1,10			
		4	6,900				1,08			

de morfină din opiu a continuat a se menţine mereu peste 20, la analiza globală.

Din cercetările de până acum, se constată că toate caracterele de morfologie externă analizate: înălţimea plantelor, forma şi mărimea plantelor, forma şi mărimea capsulelor, nu prezintă nici o legătură cu cantitatea de morfină conţinută în opiul recoltat din capsulele plantelor respective.

Prin continuarea lucrărilor de selecţiune din materialul realizat în lucrările de până acum, se va putea obţine cu siguranţă un material foarte valoros în ceiace priveşte procentul de morfină în opiul recoltat dela Papaver somniferum var. album.

Ar fi de dorit ca aceste lucrări să fie continuate, şi în viitor să se execute în mai multe localităţi diferite din R.P.R., pentrucă de sigur, factorii ecologici locali fac ca procentul de morfină în opiu să fie diferit, după staţiunile în care se cultivă macul.

Contribuţiuni la extracţia alcaloizilor din Papaver somniferum L.

Prof. IONESCU N. C., CREANGĂ E., ENACHE ST.

Capsulele de mac (Papaver somniferum) au fost cunoscute şi folosite încă cu 1500 ani I.E.N., de vechii egipteni. Acest lucru este confirmat de papirusurile descifrate de Ebers. După o perioadă îndelungată de timp în care nu se mai găseşte nimic scris despre folosirea macului la egipteni, se află menţionat în scrierile lui Theophrastus (datând din secolul III I.E.N.) faptul că în Europa se folosea încă deaproape 1500 ani un opiu ce era adus din Asia Mică.

In secolul I al erei noastre, Dioscoride arată în scrierile lui că în comerţ existau două feluri de opiu: unul asemănător celui de azi, obţinut prin incizii în capsulele imature de mac şi altul denumit meconium, ce rezulta din extracţia plantei întregi cu ajutorul unui lichid. Existenţa acestor două varietăţi de opiu este menţionată atât în operele lui Pliniu, cât şi în operele altor scriitori romani. După cum se vede, în antichitate a fost folosit mai mult opiul decât planta ca atare. Mai târziu în evul mediu şi chiar până în zilele noastre, macul continuă să rămână

puțin folosit sub forma de plantă întreagă, rolul lui fiind acela de a furniza opiul. Astfel în evul mediu erau cunoscute diferite electoare ce conțineau opiu amestecat cu miere, mirodenii și alte ingrediente. Mult mai târziu la sfârșitul secolului XVII, Sydenham a introdus tinctura alcoolică de opiu ca formă galenică bine definită. Nu mult după aceia, Thomas Dower a introdus în terapeutică pulverea compusă de opiu și ipecca ce-i poartă numele. Cu timpul în practica farmaceutică au apărut și alte preparate galenice ca: Extractul de opiu, Tinctura opii benzoica, Tinctura opii crocata, Siropul thebaic, Siropul diacodi, Tinctura Davilla.

Acest număr destul de mare de forme galenice cu bază de opiu, arată importanța pe care o are opiul în practica medicală. Odată cu întroducerea pe scară largă în terapeutică a preparatelor galenice mai sus menționate, au început și cercetările pentru izolarea principiilor activi din opiu. Astfel în 1803 a fost izolată pentru prima dată o substanță cristalină, căruia Robique i-a dat numele de „Narcotină" după ce mai întâi îi determinase caracterul bazic. In anul 1805 Sertürner a izolat morfina pe care el a socotit-o capul de serie al unei clase noi de substanțe denumite de el „baze vegetale". In decurs de 70 de ani au fost izolați de diferiți cercetători 25 alcaloizi din opiu dintre care menționăm pe cei mai importanți:

Codeina — 1832; Thebaina — 1835; Papaverina— 1846; Narceina — 1853; Laudanozina — 1871.

S'a stabilit totdeodată că morfina este principalul constituent al opiului în care se găsește în proporție de 10—16%.

Intrebuințarea alcaloizilor ca atare și mai ales a morfinei, a arătat că aceștia nu reușesc să egaleze complect acțiunea opiului. Pentru acest motiv s'a pus problema obținerii unui preparat concentrat de opiu mai pur decât acesta, care să poată fi administrat și parenteral. Astfel în 1909 Sachli a introdus în terapeutică un produs nou ce conținea totalitatea alcaloizilor din opiu sub formă de clorhidrați care erau în parte purificați. Astăzi produsul figurează în multe Farmacopei. Se părea deci la un moment dat, că opiul rămâne singura materie primă pentru obținerea alcaloizilor pe scară industrială. Incepând însă din anul 1930 și până azi, s'au pus la punct câteva procedee pentru obținerea alcaloizilor direct din plantă. Aceste procedee s'au bucurat de o atenție deosebită mai ales în țările pentru care întrebuințarea opiului ca materie primă reprezenta un inconvenient foarte mare din cauza scumpetei lui, în timp ce prelucrarea plantei de cultură era mult mai economică.

Astfel, și în țara noastră s'a luat în studiu problema obținerii din resurse interne atât a opiului cât și a alcaloizilor, I.C.A.R.-ul reușind să obțină un opiu cu un conținut în morfină cuprins între 19—26%.

In acelaș timp, la Institutul de Cercetări Farmaceutice, un colectiv format din farm. E. Creangă și dr. N. Popovici, a pus la punct metoda de obținere a Pantoponului din opiu. In anul 1949, un an mai târziu, un colectiv alcătuit din prof. C. N. Ionescu, dr. M. Voinescu și farm. E. Creangă, a stabilit o metodă pentru prepararea morfinei și codeinei din opiu.

Intrucât opiul obținut din macul de cultură din țara noastră revine mai scump, un colectiv compus din prof. C. N. Ionescu, farm. E. Creangă și farm. Ștefania Enache a studiat și elaborat un procedeu pentru prepararea morfinei și a alcaloizilor secundari din capsulele de mac indigene.

După cum am văzut mai sus, primele studii făcute în această direcție la Institutul de Cercetări au fost îndreptate în scopul obținerii din opiu a unui opiu concentrat (Pantopon), produs ce a fost preparat, așa cum s'a mai spus, pentru prima oară în 1909 de Sahli.

El figurează în multe Farmacopei, sub denumirea de: Opiu concentrat, Extract total de opiu, Opial, Pantopon, diferând însă atât prin compoziția lor, cât și în ceeace privește concentrația în alcaloizi. Pe de altă parte, unele Farmacopei, ca de pildă cea Olandeză, Daneză și Elvețiană, prevăd în locul unui extract total plecând dela opiu, un amestec de alcaloizi puri sub formă de clorhidrați. In aceste amestecuri intră în proporții diferite clorhidratul de narceină, tebaină, codeină, papaverină, narcotină și morfină.

După cum s'a arătat, prima preocupare a Institutului de Cercetări Farmaceutice a fost prepararea unui produs cât mai asemănător Pantoponului, plecând dela opiu. Metoda pusă la punct de acest colectiv și care are la bază datele din literatură este următoarea:

Opiul tocat se extrage în baterie, cu apă (a) la temperatura camerei. Rezidiile rămase dela epuizarea cu apă se mai extrag odată cu apă acidulată cu acid acetic (b). Lichidul extractiv (a) se purifică prin răcire la 0°—2°. Se elimină astfel o parte din rezine. Apoi se precipită la pH 7 cu amoniac 2%. Se îndepărtează astfel o altă parte de rezine. In lichidele extractive a și b (separat) se precipită alcaloizii cu amoniac 6% la pH 9. Precipitatele obținute sunt constituite din: morfină, narcotină, papaverină (c). Din soluția alcalină rămasă dela precipitare, se extrag cu benzen și eter, codeina, tebaina și narceina (d). Se distilă solvenții. Precipitatul de alcaloizi obținut mai sus (c) este spălat cu benzen; în soluția benzenică trec narcotina și papaverina (e) și se separă astfel de morfină. Morfina obținută este tratată cu de 4 ori cantitatea ei cu apă la 80° și acidulată cu acid clorhidric (Congo). Se decolorează soluția cu cărbune adsorbant, se filtrează și se lasă la rece să cristalizeze clorhidratul de morfină. Bazele alcaloidice rămase după distilarea solvenților (d) și (e) se cântăresc și se tratează cu apă la care se adaugă acid clorhidric până la reacție slab acidă (Congo).

Se adaugă soluției de mai sus, cantitatea de clorhidrat de morfină calculată. Se filtrează soluția și se evaporă în vid până la sec. Se obține astfel o pulvere cenușie brună cristalină care are și particole amorfe. Este ușor solubilă în apă și dă soluții ce se pot steriliza. Metoda de extracție este o modificare a metodei propuse de Schwitzer (Die Fabrikation der Alkaloide). Randamentele obținute de noi față de opiu au fost de 85—90% din cifra teore-

tică. Metoda a fost publicată în Revista Farmaciei în 1948, Februarie. Prepararea Pantoponului din opiu nu este indicată însă, fiind folosită substanţa din import .

★

A doua preocupare a Inst. de Cercetări Farmaceutice a fost obţinerea morfinei şi codeinei din opiu

După obţinerea morfinei în stare pură de către farm. Sertürner în anul 1805, numai în decurs de câteva decenii s'au stabilit procedee de fabricaţie a alcaloizilor din opiu. Sunt cunoscute următoarele metode pentru prepararea alcaloizilor din opiu:

1. Metoda Gregory—Robertsohn.

Opiul se extrage cu apă, lichidul extractiv este tratat cu clorură de calciu şi concentrat în vid. Din soluţia concentrată se depune prin răcire sarea lui Gregory. După filtrare, se disolvă în apă, se precipită la pH 9 morfina cu amoniac şi din soluţia rămasă după alcalinizare cu hidroxid de sodiu, se extrage cu solvenţi, codeina.

2. Metoda Thibumery.

In această metodă este folosită proprietatea ce o are morfina, datorită funcţiei fenolice, de a se disolva în solutii alcaline. Se face tot un extract apos, care apoi este tratat cu lapte de var la cald. Din soluţia calcică, morfina este precipitată la pH 9.

3. Metoda Kamenskaya.

Opiul se extrage cu 4 părţi apă, se concentrează lichidul extractiv la volumul opiului luat în lucru. Se defecă extractul cu alcool. Se precipită apoi morfina, iar alcaloizii secundari sunt extraşi din soluţie cu benzen.

Alte procedee elaborate de Buse, Chemnitius, precum şi metoda lui I. Schwitzer din Die Fabrikation der Alkaloide, descriu aceleaşi procedee.

Metoda aplicată de colectivul Inst. de Cercetări Farmaceutice, cuprinde următoarele faze:

1. Extracţia în baterie a opiului;
2. Prepararea sării lui Gregory;
3. Separarea morfinei de codeină;
4. Prepararea morfinei clorhidrice;
5. Obţinerea codeinei;
6. Prepararea codeinei clorhidrice şi codeinei fosforice.

1. Se face o baterie din 6 extractoare şi se epuizează opiul cu apă la 25—30°. Extracţia durează 6 zile. Extractul se filtrează prin pânză.

2. Extractul obţinut se tratează cu clorură de calciu la 60—65°. După răcire şi sedimentare, se sifonează lichidul. Se concentrează în vid la consistenţă de sirop. Sarea lui Gregory cristalizează prin răcire şi se separă prin cristalizare.

3. Sarea lui Gregory se disolvă în apă şi se precipită morfina cu amoniac la pH 9. Se filtrează după răcire.

4. Precipitatul de morfină se tratează cu 5 p apă, se adaugă acid clorhidric la cald până la reacţie acidă (Congo). Se decolorează soluţia cu cărbune, se lasă la rece să cristalizeze. Se spală morfina clorhidrică pe nuce cu acetonă până se elimină complet apa.

5. Din soluţia apoasă rămasă dela precipitarea morfinei se extrage codeina cu cloroform, după alcalinizare cu hidroxid de sodiu.

6. O parte din codeină se disolvă în 4 p alcool, se adaugă cantitatea necesară de acid fosforic, se precipită codeina fosforică, ce se usucă la 30—40°.

O altă parte de codeină se disolvă în 3 p alcool la cald, se răceşte soluţia, se neutralizează cu soluţie alcoolică de acid clorhidric (roşu de metil); se usucă la 30—40°.

Prin această metodă s'au obţinut randamente de 90% din morfina dozată în opiu, randamentele în codeină au fost mai mici de 60—65% din codeina dozată, din cauza cantităţii mici de opiu prelucrată. In industrii se prelucrează codeina dela cel puţin 4 şarje (cca. 400 kg opiu), pentru a se obţine randamente satisfăcătoare.

La trecerea bazelor în săruri: clorhidrat de morfină, clorhidrat de codeină şi fosfat de codeină, randamentele au fost cuprinse între 90—95%.

Noi am folosit cărbunele indigen pentru decolorarea soluţiilor şi am obţinut rezultate foarte bune Concentrarea soluţiilor extractive pentru obţinerea sării Gregory, le-am făcut în vas de cupru cositorit şi nu am avut pierderi în morfină. La prepararea clorhidratului de morfină am mărit cantitatea de apă şi am obţinut astfel un clorhidrat de morfină perfect alb. Tot la clorhidratul de morfină, am eliminat greutatea uscării şi posibilitatea colorării substanţei (din cauza oxidării), prin spălare cu acetonă pe nuce.

Cu toate că s'au obţinut randamente mai mult decât satisfăcătoare, metoda nu este rentabilă din cauza materiei prime scumpe.

A treia preocupare a colectivului Inst. de Cercetări Farmaceutice şi care prezintă o importanţă deosebită, a fost obţinerea alcaloizilor din materia primă indigenă. La noi în ţară planta Papaver somniferum se cultivă pe întinderi mari pentru seminţele ei din care se extrage un oleu comestibil. Capsulele rămase după îndepărtarea seminţelor reprezintă un deşeu agricol ce poate fi valorificat prin extracţia morfinei. Capsulele conţin între 2,4—3% morfină. Metodele găsite în literatură prevăd următoarele:

1. *Metoda Kabay.* Se face o extracţie apoasă în mediu acid a capsulelor de mac. Soluţia extractivă se concentrează la 1/5 volum şi se defecă cu alcool. Se separă morfina de alcaloizii secundari prin trecerea ei în morfinat de sodiu şi apoi se precipită la pH 9.

2. *Metoda elveţiană.* Prevede tot o extracţie cu apă acidulată. Soluţiile extractive sunt aduse la pH 9, iar alcaloizii sunt extraşi cu ajutorul cloroformului. Din soluţiile cloroformice, alcaloizii se extrag cu o soluţie apoasă acidă, din care apoi se precipită morfina prin alcalinizare la pH 9.

Trecând la experimentarea acestor două metode, am ajuns la următoarele concluzii:

a) Extractul obţinut prin metoda Kabay rămâne atât de vâscos şi după defecare, încât nu permite o izolare uşoară a morfinei din el.

b) Metoda elveţiană prezintă dezavantajul că epuizarea cu cloroform a extractului apos duce la emulsii greu de separat. După cum se vede, întâi se punea

problema găsirii mediului celui mai potrivit pentru extracție (alcalin sau acid), astfel încât extractul obținut să poată fi ușor prelucrat mai departe, iar în al doilea rând problema găsirii unei metode convenabile pentru prelucrarea extractului. Făcând extracții cu apă de var la rece și cald, cu soluții 1% acid clorhidric, acid sulfuric, acetic și bisulfit de sodiu, am constatat că extractul bisulfitic se pretează cel mai bine la prelucrările ulterioare, motiv pentru care am adoptat soluția de bisulfit ca solvent de extracție.

Din extractul bisulfitic s'a încercat adsorbția morfinei pe silicagel, pământ adsorbant, oxid de aluminiu și cărbune adsorbant. Cărbunele s'a dovedit a fi singurul adsorbant pentru morfină. S'a stabilit un pH optim de adsorbție și ca eluent, alcoolul metilic. Aceste încercări pe cărbune ne-au fost inspirate din metoda sovietică de obținerea cafeinei din apele de ceai.

Soluția extractivă bisulfitică e agitată cu cărbune la un pH alcalin, timp de 2—3 ore. Cărbunele după filtrare, e eluat cu alcool metilic. Randamentele obținute au fost numai de 30% din morfina dozată. Lucrând cu lichide extractive fără balast, randamentele au crescut până la 50%.

S'au făcut în același timp încercări de a precipita morfina din soluțiile extractive cu ajutorul reactivilor generali. Rezultatele au fost negative.

Pentru a evita operația de concentrare a soluțiilor apoase extractive s'au făcut încercări de a extrage morfina direct din capsulele de mac cu solvenți organici ce pot fi aduși la volum mic mult mai ușor.

Pentru aceasta, droga pulverizată și alcalinizată cu carbonat de sodiu soluție, am extras-o cu alcool metilic, etilic, cloroform, dicloretan, tetraclorură de carbon, amestec de cloroform și alcool. Amestecul de cloroform și alcool s'a dovedit a fi cel mai bun solvent. Extractul cloroformic este epuizat cu o soluție de acid sulfuric diluat. Din soluția acidă se precipită alcaloizi la pH 9. Morfina este separată de alcaloizii secundari prin trecere în morfinat de calciu, de unde se precipită cu amoniac. Experiențele repetate au dus la un randament de 90% din morfina adăugată. Morfina obținută are un conținut de 90% morfină anhidră. Cloroformul fiind însă un solvent scump, metoda nu este aplicabilă în momentul de față în industrie. Pentru acest motiv am rămas la extractul apos bisulfitic pe care l-am prelucrat mai departe în felul următor:

Lichidul extractiv este concentrat la volum mic. Se defecă cu alcool. Alcoolul se recuperează prin distilare. Se precipită alcaloizii la pH alcalin. Prin extracția cu benzen a soluției ce conține alcaloizi totali, se separă morfina de alcaloizii secundari. In luna Iunie 1952, am pus la punct această metodă. Randamentele repetate rămân la 79% din morfina dozată. Morfina obținută are un conținut cuprins între 81—90% morfină anhidră. Din rezidiile dela extragerea morfinei s'a pus la punct izolarea narcotinei, tebainei și codeinei. Narcotina nu are întrebuințări terapeutice. Se poate folosi ca materie primă pentru obținerea cotarminei și hidro-cotarminei, care sunt hemostatice analgezice și sedative. Thebaina se poate transforma în dihidroxicodeinonă (baza Eucodalului), corp cu acțiune narcotică și analgezică. Codeina obținută din Papaver este insuficientă pentru nevoile terapeutice, de aceea ea se obține prin metilarea morfinei.

Procedeul de mai sus pentru extragerea morfinei și a alcaloizilor secundari, folosit în laborator de colectivul nostru, este aplicat în proporții mari pe șarge de 100 kg, la Secția Pilot de către colectivul acestei secții format din dr. Polovrăgeanu I., farm. Ioan Cornelia și laborant Alexandru Ioan.

Randamentele obținute până în prezent sunt cuprinse între 60—85% din morfina dozată. Din informațiile primite, rezultă că aceste randamente sunt mult superioare celor realizate în industria din străinătate.

Rezultatele obținute până în prezent sunt foarte încurajatoare și deschid perspectiva creerii în țara noastră a unei industrii de alcaloizi din Papaver, prin valorificarea capsulelor de mac, cari constitue un deșeu agricol.

(Institutul de Cercetări Farmaceutice București)

Toxicologia opiului și a morfinei

Prof. IOANID N., BANCIU D.

Printre mijloacele terapeutice de care dispunem, opiaceele reprezintă una dintre cele mai curente și mai active medicațiuni. Dacă dictonul evului mediu „fără opiu terapeutica nu ar exista" ne pare azi cu totul exagerat, este știut însă că alcaloizii opiului constituie cel mai eficace analgesic central.

Importanța lor toxicologică nu este decât o consecință firească a activității acestor produși și a frecventei lor întrebuințări.

In cadrul acestui articol, nu vom insista asupra acelor date, care în mod obișnuit ar face parte dintr'un studiu toxicologic complect. Ne vom referi la caracterele chimice numai în ce privește izolarea și identificarea toxicologică, iar pentru precizarea trecerei dela faza terapeutică la cea toxică vom face apel la unele date farmacologice.

Stabilind dela început o comparație între simptomele și evoluția intoxicației cu opiu și acea cu mor-

fină, se constată — cel puţin la om — o mare apropiere. Această asemănare nu e numai calitativă ci şi cantitativă, adică intensitatea manifestărilor observate cu opiu — sau diversele preparate opiacee— e în funcţie de concentraţia lor în morfină. Diferenţierea există doar în sensul, că acţiunea complexului de alcaloizi — mai bine observată cu extractele totale de opiu — ar atenua într'o măsură mai mică. unele din simptomele observate în intoxicaţia cu morfină.

Bazaţi pe această asemănare, vom trata în expunerea noastră în primul rând şi mai amănunţit intoxicaţia morfinică, ca fiind cea mai importantă, urmând ca opiul şi ceilalţi derivaţi să fie menţionaţi mai pe scurt şi numai în măsura în care se deosebesc de morfină.

In schimb e necesar, chiar la morfină, să facem capitole distincte, cu intoxicaţia acută şi cu cea cronică, ţinând seama de complecta lor diferenţiere atât ca simptomatologie şi tratament cât şi ca aspect medico-social.

Intoxicaţia acută cu morfină. Cele mai multe cazuri de intoxicaţie acută cu morfină sunt accidentale. Ele au la orgină diferite greşeli de doze sau sunt consecinţa unor regretabile confuzii de medicamente. Urmează apoi cazurile de otrăvire voluntară. Morfina, în scop de sinucidere îşi recrutează victimile în special într'un mediu restrâns medical. Cu totul rare sunt otrăvirile cu intenţii criminale şi aceasta din cauza gustului amar specific al morfinei foarte greu de mascat.

Morfina este un toxic al sistemului nervos central. In doze mici ea exercită o acţiune depresivă asupra centrilor corticali ai percepţiei durerii. Această acţiune electivă obţinută cu dozele uzuale este efectul căutat în terapeutică.

Pe măsură ce mărim cantitatea, acţiunea depresivă şi paralizantă a morfinei se extinde asupra altor centri şi îndeosebi asupra centrului respirator bulbar. Se ajunge astfel la faza toxică respiratorie însoţită de un somn profund.

In terapeutică nu trebue deci considerată morfina ca un somnifer, căci efectul soporific când se obţine, este un rezultat indirect acolo unde anumite dureri şi senzaţii provocau insomnie, calmarea lor aducând somnul reparator.

La mulţi indivizi — şi mai ales la copii — înaintea fazei depresive are loc o scurtă acţiune de stimulare, de euforie, sau chiar de excitaţie.

Modificările sistemului respirator sunt foarte nete şi cele mai grave. Mişcările de respiraţie devin rare şi neregulate. Perioade lungi de apnee însoţite de ritmul tip Cheynes-Stockes. Ca o consecinţă apare cianoza iar apoi turburările circulatorii. Faza finală o constituie oprirea respiraţiei.

Care e doza toxică de morfină?

Pentru obţinerea efectului terapeutic la adulţi, e suficient să administrăm 0,005—0,01 g morfină. Incepând dela 0,03 g, în injecţii subcutanate, morfina provoacă fenomene toxice, iar o doză de 0,09 g poate fi fatală.

Pe cale bucală dozele sunt ceva mai mari. Cantitatea de 0,05 g este sigur toxică. Cazuri de otrăvire mortală s'au observat începând cu 15—20 ctg.

Aceste cifre nu trebuesc considerate prea rigid; ele păstrează o mare valoare indicativă (Farmacopeea Română ed. VI-a dă ca doze maxime, 0,02 g pentru odată şi 0,06 g pentru 24 ore), căci în afara diferitelor împrejurări care condiţionează şi pot modifica evoluţia unei intoxicaţii, în cazul morfinei, mai intervin şi mari variaţii de susceptibilitate individuală. In plus, trebue ţinut cont şi de sensibilitatea crescută a persoanelor cu tare fizice (cardiaci, nefritici), a bătrânilor şi în special a copiilor mici. De aceea, şi dozele uzuale au putut da naştere de multe ori la simptome foarte neplăcute de intoxicaţie. E prudent — şi aceasta apreciind după caz — ca medicul, pentru prima dată să tatoneze comportarea individuală faţă de morfină, incercând o doză mai mică.

Suprasensibilitatea copiilor mici la morfină — si la toate opiaceele — a fost cauza multor otrăviri. Se cunosc cazuri de sugari morţi cu 2—3 picături de tinctură de opiu (corespunde la circa 0,5 mg morfină). La fel sunt frecvente accidentele — chiar mortale — în urma întrebuinţării în medicaţia populară a decocţiei de capete de mac, ca un calmant pentru sugari.

In niciun caz, nu trebue să se administreze opiacee copiilor sub un an, iar începând dela un an. numai în cazuri de indicaţie majoră şi fără să se depăşească doza de 1 mg morfină pentru fiecare an.

Diagnosticul intoxicaţiei acute se face pe cale clinică şi analiză chimică. Examenul anatomo-patologic nu prezintă nimic specific.

Simptomatologia clinică e bogată şi suficient de caracteristică. Cam la 30 minute după ingerarea morfinei, sau dacă stomacul era gol, la 10 minute — aceeaşi durată ca şi la injecţia subcutană — apar primele simptome. La opiu ele se manifestă abia după 1—2 ore.

Mai întâi e o sensaţie de căldură în tot corpul, începând cu capul. Apoi un sentiment de uşurare, urmat de ameţeală şi o stare de beţie. Apar în continuare simptomele obiective: turburări de coordonare, reducerea frecvenţei respiraţiei, uscăciunea mucoasei bucale. Dacă au loc vomismente, provocate mai ales de dozele mai mici, ele sunt de multe ori salvatoare.

In contrast cu anestezia care se instalează şi cu trecerea spre o stare de toropeală, are loc uneori un prurit foarte caracteristic. El începe la nas şi se extinde apoi în diferite regiuni supuse apariţiei exemelor.

Intr'un caz cercetat de noi anul trecut şi unde era vorba de ingerarea a 10 g de morfină — dintr'o regretabilă confuzie cu un pansament gastric — după 20 de minute au apărut erupţii eritematoase cu mâncărimi violente. Merită reţinută această acţiune iritantă periferică a morfinei.

Simptomele se continuă cu respiraţia neregulată, descrisă mai sus, ajungându-se până la 4—5 respiraţii pe minut; somn din ce în ce mai profund, miosis, cianoză, retenţia urinei şi a materiilor fecale. Pulsul se menţine regulat la început, apoi slăbeşte către faza terminală, care e provocată de paralizia centrului respirator, circulaţia fiind afectată indirect. Temperatura e în general scăzută.

Moartea poate surveni în câteva ore până la aproximativ 36 ore.

Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte stări comatoase. Asocierea cianozei cu miosis şi cu un puls iniţial bun are o mare valoare diagnostică în intoxicaţia cu morfină. Miosisul se menţine uneori şi după moarte Diferenţierea de comă barbiturică prezintă dificultăţi, mai ales că şi aici avem în unele cazuri miosis (la veronal).

O altă confuzie a diagnosticului au dat-o contracturile musculare care au loc uneori în perioada premergătoare pierderii cunoştinţei.

— In toate cazurile acestea, analiza de laborator poate aduce proba sigură şi decisivă.

Diagnostic de laborator. Morfina nu rămâne mult timp în organism. Ea este parţial distrusă, iar restul se elimină nemodificată.

Administrată şi în injecţii, morfina se elimină prin mucoasa gastrică şi aceasta într'o proporţie însemnată, până la 50%. In schimb în urină se găseşte o mică parte, maximum 10% din cantitatea ingerată. In intoxicaţii însă, fiind vorba de o cantitate mai mare, s'a constatat că procentajul morfinei eliminate prin urină creşte.

Prin urmare, cercetările de laborator pentru extragerea şi identificarea toxicului, vor fi efectuate fie pe urină, fie pe materiile fecale şi bine înţeles pe vomismente când ele au avut loc. In cazurile letale, vor fi folosite diverse viscere, în primul rând tubul digestiv şi ficatul.

Din nefericire, morfina provocând o retenţie urinară şi o reducere a diurezei, precum şi constipaţie, materialul biologic de analizat e în genere redus.

După felul materialului de care dispunem, vor diferi puţin metodele de extracţie, reacţiile finale de identificare fiind natural aceleaşi. Vom expune pe scurt procedeele care în practica noastră ne-au dat cele mai bune rezultate.

Pentru urină, se face mai întâi o defecare cu acetat bazic de plumb, al cărui exces va fi îndepărtat cu sulfat de sodiu. Filtratul acidulat — şi la nevoie concentrat — se spală în trei rânduri cu eter. Apoi lichidul apos se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu în prezenţa unui volum egal de eter, se agită bine şi se separă eterul. Epuizarea eterică se repetă încă de 2 ori. Rezidiul rămas după evaporarea eterului — la nevoie purificat — va fi supus reacţiilor specifice. Morfina cristalizată e greu solubilă în eter; imediat însă după precipitare, este în stare amorfă si sub această formă ea este solubilă. La extracţia eterică se profită aşa dar de această proprietate..

Mulţi autori sunt de părere că urina nu oferă un material potrivit pentru punerea în evidenţă a morfinei. Practica noastră nu confirmă această opinie. Chiar în cursul redactării acestui articol am avut de analizat un caz de otrăvire. Din 5 ml de urină, recoltată prin sondaj, am izolat un alcaloid care a fost identificat, prin trei reacţii specifice, ca fiind morfină. Ancheta ulterioară a stabilit că persoana îşi făcuse o injecţie cu o cantitate de morfină care nu a putut fi precizată.

Dacă se analizează viscerele se va urma procedeul general de extracţie din organe a toxicilor organici, cu alcool în mediu acid.

Morfina se va găsi la sfârşit, în porţiunea de extract eterat alcalin sau cloroformic.

Pentru materiile fecale, se recomandă o extracţie pe baia de apă cu alcool şi acid acetic. Filtratul purificat cu acetat bazic de plumb, apoi deplumbizat, se alcalinizează şi operaţia se continuă ca în cazul urinei.

Poate fi avantajoasă înlocuirea extracţiei eterice cu cloroform, mai bine călduţ, care disolvă uşor morfina. In cazul acesta, e recomandabil să se facă spălarea anterioară cu eter acid.

Reacţiile chimice pentru identificarea morfinei sunt foarte numeroase şi se cifrează la peste o sută. Ele se bazează, fie pe proprietăţile reducătoare sau de coloraţie ale funcţiei fenolice, fie pe transformarea în apomorfină, fie pe reacţii de condensare. Pentru nevoile toxicologice vom căuta pe cele mai sensibile şi în acelaş timp cât mai specifice. Practic socotim că obţinerea următoarelor trei reacţii, fiecare aleasă din altă grupă, sunt suficiente pentru a conchide cu certitudine la prezenţa morfinei.

Ele se vor efectua pe rezidiul uscat şi cât mai pur.

Reactivul Froehde sau sulfomolibdenic dă chiar cu urme de morfină (5 gama) o coloraţie violet-lila clară, foarte caracteristică, dar fugace.

Cu reactivul Marquis, acid sulfuric formolat, se obţine o coloraţie roşie care persistă vreo 10 minute, apoi trece spre albastru.

Caracterizarea prin transformare în apomorfină: rezidiul se tratează cu 2—3 picături de acid sulfuric concentrat şi se încălzeşte pe baia de apă până devine uşor brun. Se adaugă 5 ml soluţie de acetat de sodiu şi 2 picături soluţie de sublimat, ambele saturate. Amestecul încălzit dă o coloraţie verde foarte stabilă. Cum sensibilitatea merge până la 0,02 mg, această reacţie se poate folosi şi la dozarea colorimetrică a morfinei.

Când e vorba de opiu, sau de preparatele care îl conţin, se va cerceta în afară de morfină — sau chiar în absenţa ei — acidul meconic. Se va face o extractie alcoolică în prezenţa acidului clorhidric şi după purificare se identifică acidul meconic cu clorura ferică. Se obţine o coloraţie roşie intensă, stabilă la cald şi în acid clorhidric şi insolubilă în eter, ceeace o deosebeşte de coloraţia asemănătoare dată de diferiţi alţi produşi.

Experimentarea fiziologică în cazul morfinei nu e necesară. De altfel, atât toxicitatea ei cât şi simptomele provocate la animale sunt foarte variabile. Pentru animalele mici de laborator, toxicitatea morfinei e aşa de scăzută că am avea nevoie de cantităţi mult prea mari pentru încercări.

Singura experimentare fiziologică interesantă — mai ales când ne găsim în prezenţa unui amestec — este injectarea subcutană la baza cozii unui şoricel. Cu o cantitate de câteva sutimi de miligram de morfină vom observa erecţia cozii, care apoi păstrează poziţia care i-o imprimăm (catatonus). Acest fenomen e provocat nu numai de morfină ci şi de ceilalţi alcaloizi fenantrenici ai opiului.

Acțiunea putrefacției se desfășoară destul de încet în cazul morfinei și e important de reținut că ea se mai poate identifica în organe timp de câteva luni după moarte.

In general cazurile de intoxicație acută cu alcaloizii opiacei sunt în descreștere. Aceasta se datorește în bună parte măsurilor severe de control al stupefiantelor, iar în ce privește otrăvirile voluntare, morfina a cedat pasul derivaților barbiturici. In laboratorul nostru cercetăm totuși în fiecare an câteva cazuri de otrăvire dintre care 2—3 mortale și să nu ne surprindă că majoritatea e dată de personalul medical.

Tratament. Morfina nu are un antidot specific. Cunoscând însă modul ei de acțiune, calea de absorbție și de eliminare se poate face o terapeutică rațională și de multe ori încununată de succes.

Tratamentul urmărește îndepărtarea toxicului și combaterea simptomelor amenințătoare. Morfina se elimină în mare parte prin mucoasa gastrică. Experiența întâmplătoare cu câinele care a înghițit vomismentele altui câine injectat cu morfină, făcând apoi la rândul lui o intoxicație morfinică a demonstrat elocvent acest lucru. Deaceea se recomandă în primul rând și cât se poate mai repede spălături stomacale repetate, indiferent de calea pe care a fost administrat toxicul. Se va folosi în acest scop o soluție de permanganat de potasiu 0,5‰, care oxidând morfina o inactivează în acelaș timp.

Când morfina se absoarbe în intestinul subțire, trebue accelerat atât transitul cât și evacuarea lui. Se recomandă purgative, de exemplu adăugarea a 15 g sulfat de magneziu la o spălătură gastrică.

Deobicei, provocarea vomismentelor nu e posibilă, căci la doze mai mari de morfină se instalează foarte repede paralizia centrului nervos excitator respectiv.

Trebue căutat să se mențină temperatura corpului, luptând astfel contra hipotermiei caracteristică intoxicației cu morfină.

Ca medicamente sunt indicate în primul rând analepticile respiratorii, lobelina și pentazolul. La fel sunt utile și stimulentele nervoase pentru împiedecarea somnului profund. Doze de stricnină de câte 2 mg pot fi injectate în acest scop precum și cafeina.

O mențiune specială trebue făcută pentru respirația artificială. Aplicată concomitent cu administrarea de oxigen și menținută timpul îndelungat necesar, respirația artificială e de mare valoare și a salvat cazuri care păreau fără speranțe.

Prognosticul depinde în întregime de starea respirației și de reușita restabilirii iritabilității centrului respirator. In acest caz, vindecarea se poate obține în general în decurs de 24 ore. Pericolul deficienței circulatorii nu apare pe primul plan decât la cardiaci.

Intoxicația cronică cu morfină și opiu. In contrast cu intoxicația acută care se referă numai la cazuri izolate și accidentale, intoxicația cronică cu opiacee prezintă un aspect diferit. Ea interesează o întreagă categorie de indivizi, depășind domeniul strict medical și luând astfel o importanță social-economică.

Importanța a mers până la influențarea raporturilor politice dintre popoare. Se citează în acest sens „războiul opiului" declanșat în 1820 de Anglia împotriva regimului chinez care interzisese importul de opiu, aducând mari pagube comerțului englez.

In Orient, opiomania este o plagă tot atât de dezastruoasă ca și alcoolismul în țările apusene. In special în Indii și China se aprecia la cel puțin 5% populația care cădea victimă fumatului de opiu. In Europa în schimb, s'a desvoltat morfinomania și aceasta ca urmare a introducerii siringii pentru injecții (Pravaz 1864). Practica și simptomele acestor toxicomanii nu sunt aceleași.

Morfinomania poate avea la origină o terapeutică neglijent aplicată. Medicul trebue să fie atent față de acțiunea euforică periculoasă a morfinei cât și în ce privește durata tratamentului. In general însă, morfinomanii se recrutează dintre psihopați, neurastenici și inadaptabili condițiunilor vieții. La aceștia, morfinomania poate lua naștere după o singură injecție cu morfină, câtă vreme la celelalte persoane sunt necesare vreo 30 injecții în doze terapeutice, pentru a se creia obișnuința.

Prelungirea administrării de morfină, dă organismului o toleranță care ne obligă să mărim progresiv doza pentru obținerea efectului antalgic inițial. Paralel cu această toleranță, se desvoltă la persoanele care fac uz timp mai îndelungat de morfină, alte două fenomene specifice. O stare de necesitate imperioasă de a-și reface sensația de euforie, dorință presantă care îi aservesc toxicului, precum și o reacție specială la suprimarea bruscă a lui, numită criza de abstinență. Aceste fenomene, observate în general și cu alte medicamente depresoare, constituiesc *toxicomania.*

Toleranța poate duce la folosirea curentă a dozelor masive care uneori depășesc cu mult — până la de zece ori, — pe cele letale (3—4 g zilnic).

Cercetările mai recente au arătat că toleranța nu poate fi interpretată ca o consecință a unei distrugeri mai rapide a morfinei în organism sau a unei eliminări accelerate, care ar provoca reducerea cantității aflată în circulație. Ea trebue explicată printr'o modificare a celulei nervoase sensibile, care compensează efectele nocive și poate suporta astfel doze crescânde, în timp ce alte țesuturi și organe care nu câștigă această adaptare sufăr și sunt alterate. S'a creiat o nouă stare reacțională, un nou echilibru fizio-patologic, care necesită administrarea morfinei. La ruperea acestui echilibru, prin suprimarea morfinei, pentru revenirea la fiziologia normală trecem prin acea serioasă criză de abstinență.

Se admite ca printre organele care distrug morfina să se numere și creerul, căci deși el e locul electiv al acțiunei ei, totuși pe cale chimică nu o putem pune în evidență.

Simptomatologia. In timpul acțiunei morfinei împreună cu dispariția sensibilității la durere, apare o stare de euforie. Se creiază un psihism special. Persoana e mai vioaie, mai excitată; ideația și percepția sunt stimulate, în timp ce actele voluntare devin mai greoaie. Aceasta contrastează cu perioada

următoare de abstinență când acest tablou e negativ.

Morfinomanul poate la început să-și ducă munca, chiar ani dearândul, fără o deosebire prea accentuată.

Ca simptome obiective, sunt pielea uscată, adesea erupții care prezintă modificările cicatriciale ale locurilor de injecții. Ele se văd uneori dealungul venei, deoarece unii morfinomani au ajuns la îndemânarea autoinjectării intravenoase.

Sensibilitatea este scăzută, pupilele se mențin îngustate și se instalează o constipație tenace. La femei de multe ori apare amenoreea iar la bărbați virilitatea descrește. Cu timpul morfinomanul slăbește, devine astenic. Modificările psihice, care apar mai târziu, sunt dintre cele mai alarmante. Voința slăbește, caracterul suferă deformări, simțul moral se anihilează și pentru procurarea toxicului ajunge de multe ori un delicvent. Sfârșitul e complecta caşectizare sau e adus de o boală intercurentă.

Turburările psihice pe care le-am menționat fac prognosticul sumbru și explică frecventele insuccese ale curei, sau recidivele.

Examenul anatomo-patologic ne arată numai alterări nespecifice ale diferitelor organe — rinichi, inimă, ficat — care sunt cauzate de felul de viață și de subnutriție a morfinomanului.

Tratament. La suprimarea bruscă a morfinei apar simptomele „crizei de abstinență" care sunt chiar opuse celor descrise anterior. Pielea devine umedă, apare midriază, diareea, presiunea arterială scade, fenomene însoțite de o stare de enervare și extenuare. Uneori se manifestă tendințe grave de sincope, care pot fi fatale.

Tratamentul nu se va putea face decât la spital și sub o supraveghere continuă.

La persoanele slăbite și care au depășit doza zilnică de morfină de 0,5 g, cura de demorfinizare trebue condusă cu multă atenție și suprimarea se va face treptat. In general însă, și la indivizi rezistenți, întreruperea se poate face rapid, în câteva zile, sau chiar brusc. Manifestările periculoase se combat eficace cu 1—2 ctg de morfină.

E foarte recomandabilă în perioada de abstinență, somnoterapia cu derivați barbiturici la care asociem tonicardiace. Când s'a constatat o hiperglicemie în timpul crizei de abstinență s'a administrat insulină și s'a observat că și alte simptome ale crizei au fost ameliorate. Astfel a intrat insulina în tratament cu doze de 20 unități de 3—4 ori pe zi.

Pentru consolidarea unei cure de desintoxicare e nevoie de mai multe luni de internare în instituții speciale, căci între timp pot apare unele psihoze cu tendință de sinucidere, care trebuiesc stăpânite.

Importante în tratament sunt și măsurile dietetice (lichide, lapte), tonicele generale, precum și hidroterapia.

Pericolul toxicomaniei este la fel și pentru alcaloizii derivați, heroină, dilauden, etc. Cura de desintoxicare în cazul heroinei este și mai dificilă.

Opiomania se desvoltă la fel ca morfinomania. In Orient sunt opiofagi, dar în general opiul se fumează în boluri introduse în niște pipe speciale de lemn.

Prin fumat iau naștere produși de descompunere și astfel simptomatologia devine mai complexă. Pe primul plan apar fenomenele de beție, iar stările de depresiune morală ce urmează sunt mai accentuate. Intâlnim aceiași obișnuință, pericol și recidive ca și la morfinomanie.

Cea mai bună terapeutică a toxicomaniilor rămâne însă profilaxia. Trebue făcut toxicul inaccesibil, creind greutăți legale comerțului clandestin de aprovizionare.

Supravegherea consumului substanțelor stupefiante face obiectul unor convenții internaționale și în plus a legilor speciale în diferitele țări. S'au putut astfel descoperi multe abuzuri și duce lupta contra toxicomaniei.

Manipularea stupefiantelor la noi, e controlată sever dealungul întregului parcurs dela locul de producție sau de import până la consumator. E util să menționăm unele din dispozițiile legale stabilite prin Regulamentul Stupefiantelor. (Decretul 227 din 1950, Decizia Ministerului Sănătății Nr. 116.086 din 1950 și Decizia Nr. 286/1951).

Se fixează unitățile care pot deține stupefiantele și modul de păstrare. Se verifică prescripțiile medicale care le conțin. Medicii nu pot formula pe o rețetă mai mult decât tratamentul pe 3 zile și fără a depăși dozele maxime. Numai cu aprobarea unei comisiuni speciale se pot elibera cantități ce depășesc pe cele maxime și pentru o perioadă de cel mult 10—15 zile. Aceasta în cazurile de boli incurabile, neoplasme, cardiopatii grave, etc. Pentru uz veterinar, stupefiantele se pot obține numai în anumite oficine și cu instrucțiuni speciale.

In afara restricțiunilor legale, trebue recomandat să nu se ordonanțeze, pe cât posibil, stupefiante contra insomniei. La fel să fie întocmite cu alte medicamente calmante ori de câte ori există posibilitatea. Controlul cantităților și actelor respective să fie făcut cu toată seriozitatea.

Problema are și un aspect de deontologie profesională. Medicii și farmaciștii au obligația morală de a duce o luptă susținută împotriva toxicomanilor, conștienți de responsabilitatea ce le revine. Din nefericire în trecut, lucrurile au lăsat de dorit și ei au fost de multe ori la originea cazurilor de toxicomanie și uneori însăși victimele.

Convențiile internaționale au dat roade, însă destul de încet. Și acuma majoritatea opiului produs nu se folosește în scopuri medicale. In schimb fabricarea alcaloizilor derivați, a scăzut în mod simțitor și aceasta datorită restricțiilor și controlului sever aplicat în interior.

Astăzi morfinomania este în scădere în toate țările, iar în U.R.S.S. ea este aproape inexistentă (Scvorțov).

(Institutul Medico-Legal, București)

Studii asupra desalbuminizanţilor şi desalbuminizării

Acidul para-tolil-sulfonic ca desalbuminizant în comparaţie cu acidul triclor-acetic *)

Prof. ISĂCESCU D., LĂZĂRESCU M.

Lucrarea III **)*

Desalbuminizarea sângelui total, a plasmei şi a serului sanguin, a constituit una din problemele importante ale biochimiei analitice, pentru dozarea ureei, glucozei şi în special a azotului total neproteic.

Un desalbuminizant convenabil pentru dozarea unui compus definit azotat, ureea, sau neazotat, glucoza, poate să lase fără mare inconvenient să treacă în filtrul dela desalbuminare, o mică parte din protide.

Insă când se cere să dozăm în bloc azotul total neproteic, o trecere a protidelor, oricât de mică ar fi, nu mai poate fi admisă. In acest caz se cere cea mai mare atenţie în alegerea desalbuminizantului.

Cercetările făcute în aceste direcţii au condus la propunerea şi folosirea a patru desalbuminizanţi: acizii tungstic, fosfotungstic, metafosforic şi triclor-acetic.

Dar studiul comparativ făcut între felul cum este produsă desalbuminizarea de către aceşti desalbuminizanţi, a condus la concluzia că, cel mai bun şi cel mai practic desalbuminizant este acidul triclor-acetic, deoarece dozarea azotului total neproteic se face cu un volum mic de filtrat, evaporarea şi hidroliza sunt foarte rapide, dozarea foarte scurtă şi precisă, iar pierderile datorite unei fierberi foarte vii, nu sunt de temut.

Insă acidul triclor-acetic nu se fabrică în ţara noastră, se găseşte greu şi trebue importat.

Deaceea problema fabricării unei substanţe care să aibă toate calităţile acidului triclor-acetic şi în plus să fie preparată din materii prime existente în ţara noastră, la un preţ eftin, a constituit preocuparea noastră.

Plecând dela această idee, unul dintre noi (1) a arătat în două lucrări anterioare, posibilitatea folosirii şi a altor corpuri şi în special a acizilor sulfonici obţinuţi dela benzen, toluen, xilen, pseudocumol, mesitilen şi naftalină.

Ceeace ne-a determinat să rămânem la grupa acizilor sulfonici pentru a găsi un desalbuminizant, au fost indicaţiunile teoretice pe care le-am obţinut analizând unele proprietăţi ce rezultă din structura acizilor sulfonici în comparaţie cu aceleaşi proprietăţi ce rezultă din structura acidului triclor-acetic.

1. — La acidul triclor-acetic cei trei atomi de clor fiind puternic atrăgători de electroni, produc un efect inductiv — I, ceeace conduce la o constantă de disociere mare, care pentru 25° este

$$K = 1.\ 21 \times 10^{-5}$$

La acizii sulfoni aromatici, se constată deasemeni un efect — I, produs prin atracţia electronilor de către radicalul fenil, ceeace conduce pentru acidul benzen-sulfonic la o ionizare exprimată pentru 25° prin:

$$K = 2 \times 10^{-1}$$

Dacă se trece la omologul său, la acidul para-tolil-sulfonic, din cauza grupei metil din para, care este respingătoare de electroni se produce un efect inductiv + I, ce scade parţial ionizarea:

$$K = 1 \times 10^{-1} \text{ pentru } 25°$$

2. — Grupele carboxil şi sulfonic dela moleculele nedisociate, formează legături de hidrogen cu moleculele apei, iar ionii triclor-acetic şi tolil-sulfonic sunt puternic solvataţi. Cele două fenomene se însumează şi produc o mare solubilitate, care pentru acidul triclor-acetic este de 120 g în 100 ml la 25°, iar pentru acidul para-tolil-sulfonic este de 142 g în 100 ml la 25°.

Soluţiile apoase sunt stabile timp îndelungat.

Dar ceva mai mult, anionii triclor-acetic şi tolil-sulfonic au greutăţi moleculare cam de acelaş ordin de mărime, primul 162,5 şi al doilea 172.

Ambii anioni sunt foarte reactivi cu grupările bazice.

Din cele expuse, rezultă că teoretic, se stabileşte existenţa a doi acizi a căror constantă de disociere, solubilitate în apă, greutate moleculară şi reactivitate sunt comparabile, ceeace face să ne aşteptăm la o desalbuminizare asemănătoare.

Faptul că în ţara noastră se fabrică toluenul şi acidul sulfonic care formează materiile prime pentru prepararea acizilor orto şi para-tolil-sulfonici, ne-a determinat să alegem dintre acizii sulfonici aromatici, în primul rând, acidul para-tolil-sulfonic pur şi apoi, amestecul de acizi orto şi para-tolil-sulfonici, în care predomină acidul para-tolil-sulfonic, aşa cum se obţine la prepararea acestuia.

In literatura de specialitate este menţionată în treacăt numai folosirea acidului para-tolil-sulfonic ca desalbuminizant de către Reichel şi Neef (2), fiind întrebuinţat doar pentru precipitarea protidelor din ficat şi nu pentru desalbuminizarea serului sanguin sau a sângelui total.

1. *Stabilirea condiţiunilor pentru o precipitare totală a protidelor cu acidul para-tolil-sulfonic.*

Deoarece acidul triclor acetic este considerat ca cel mai bun desalbuminizant, urma în mod logic ca stabilirea condiţiunilor pentru o desalbuminizare completă cu acidul para-tolil-sulfonic pur sau cu amestecul de acizi orto şi para-tolil-sulfonici să se facă în comparaţie cu desalbuminizarea produsă de acidul triclor-acetic.

*) Comunicare făcută în şedinţa din 20 Noembrie 1950, a Societăţii de Ştiinţe Medicale, Secţia Farmacie.

**) Lucrările I şi II au fost publicate în Buletinul Academiei de Medicină din România, 1946, pag. 643—650.

In acest scop s'a urmărit comparativ precipitarea totală a protidelor din serul sanguin cercetând influenţa concentraţiei desalbuminizantului asupra precipitării şi asupra filtratului în funcţie de temperatura la care se face precipitarea.

Pentru a găsi concentraţia şi cantitatea necesară de acid para-tolil-sulfonic, care să producă o desalbuminizare complectă a serului sanguin, am tratat serul cu volume variabile din acidul para-tolil-sulfonic şi triclor-acetic, având următoarele concentraţii: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50%. Ceeace s'a efectuat cu acidul para-tolil-sulfonic pur s'a lucrat şi cu amestecul de acizi orto şi para-tolil-sulfonici. In cele ce urmează, voi menţiona numai experienţele pentru acidul para-tolil-sulfonic. Ele sunt identice şi pentru amestec.

Precipitările s'au executat numai la rece. Din fiecare concentraţie s'au făcut câte două probe. Una s'a filtrat la rece, iar a doua, s'a încălzit mai întâi două minute în baia de apă clocotindă şi apoi după răcire s'a filtrat. In toate încercările am luat ca probă de desalbuminizare totală, reacţia cu tetraiodomercurat de potasiu în acid acetic (reactivul lui Tanret) şi dozarea azotului total neproteic.

Precipitarea protidelor se produce imediat la rece pentru ambii acizi. Culoarea precipitatului este de un alb curat, câteodată uşor nuanţat spre crem, când se găseşte în prezenţa hemoglobinei. Incălzirea în apă clocotindă a soluţiei cu precipitat, desăvârşeşte precipitarea cantităţilor foarte mici de proteine, care n'au fost precipitate şi favorizează formarea de particole mari, care se separă foarte uşor de restul lichidului, ceeace face ca filtrarea să aibă loc repede şi în totul comparabilă cu desalbuminizarea făcută de acidul triclor-acetic.

Volumul de lichid reţinut în precipitat este la fel ca şi în cazul acidului triclor-acetic, iar volumul filtratelor este suficient de mare pentru dozări, fără a fi nevoie de stoarcere. Filtratele sunt totdeauna incolore şi complect limpezi.

Precipitarea făcută cu acidul para-tolil-sulfonic la rece, dau filtrate tulburi până la concentraţia de 4%, apoi dela această concentraţie sunt limpezi până la concentraţie de 30%, când devin iarăşi opalescente, spre deosebire de acidul triclor-acetic unde filtratele rămân limpezi.

Filtratele opalescente cer mai multe filtrări, după care se obţin filtrate limpezi şi incolore.

Mersul precipitării a fost urmărit la ultraionograf. Se introduc treptat cantităţi mici de desalbuminizant peste serul sanguin. Pe măsură ce se introduce soluţia de desalbuminizant, pH-ul soluţiei scade lent şi regulat până la o anumită valoare, ce corespunde după concentraţie. Pentru acidul para-tolil-sulfonic pH-ul variază dela 1,35 la 1,42, iar pentru acidul triclor-acetic, pH-ul variază dela 1,28 la 1,35, la temperatura de 20 grade.

Dacă se iau probe din lichidul desalbuminizant, la pH-urile cuprinse între 1,28 şi 1,42 şi se filtrează, se constată o absenţă totală a proteinelor.

Volumele soluţiei de desalbuminizant corespunzătoare acestor deproteinizări sunt mici şi variază cu concentraţia. Cantitatea de desalbuminizant care corespunde la aceste volume minime, este de 0,05 g acid-para-tolil-sulfonic. Folosind volume mai mici din soluţia de desalbuminizant, precipitarea este necomplectă. Deci 0,05 g acid para-tolil-sulfonic sau acid triclor-acetic, reprezintă cantitatea minimă de substanţă necesară pentru precipitarea completă a unui ml de ser. Folosind volume mai mari din soluţiile de desalbuminizant, se constată că dela un anumit volum, apar iarăşi proteinele în filtrat.

Cantitatea de desalbuminizant, care corespunde la volumele maxime din fiecare concentraţie, ce produce o desalbuminizare complectă este de 0,3 g acid para-tolil-sulfonic sau acid triclor-acetic. Ea reprezintă cantitatea maximă de desalbuminizant necesară pentru precipitarea complectă a unui ml ser şi corespunde la aciditatea maximă. Prin urmare, există o aciditate minimă şi o aciditate maximă a soluţiei de desalbuminizant, pentru care se produce o precipitare complectă a protidelor.

Sub aciditatea minimă şi deasupra acidităţii maxime, precipitarea nu este complectă. Filtratul dă reacţia cu tetraiodomercuratul de potasiu şi reacţia biuretului, iar azotul total neproteic este crescut.

Intre aciditatea minimă şi aciditatea maximă există o zonă a acidităţii posibile, în care precipitarea protidelor este totală. In mod practic se va lucra cu o aciditate medie. Soluţiile diluate de desalbuminizant produc o absorbţie mai mică decât cele concentrate.

Pe aceste motive am folosit concentraţia de 10%. Ea poate fi mai mică 6—8%.

2. *Acidul para-tolil-sulfonic nu reacţionează cu substanţele neproteinice din serul sanguin.*

Acest fapt a fost pus în evidentă cantitativ, în cazul ureei, prin tratarea unei soluţii de 0,5‰ uree, cu soluţie de acid para-tolil-sulfonic 10% în comparaţie cu acidul triclor-acetic 10% şi apoi dozarea ei în aparatul Van-Slyke.

In acelaş timp pentru a arăta dacă diluţia ar avea vreo influenţă asupra reacţiunii, mai ales a precipitării cantităţilor mici de uree, s'au făcut din soluţia iniţială, soluţii de concentraţii din ce în ce mai mici, în care deasemeni a fost dozată ureea.

TABELA 1

Nr. de ordine	SOLUȚIA DE UREE					P mm Hg	t° C	DESALBUMINIZAT CU				Dif. uree ‰ p. T.s. față de Tr. ac.
	ml uree 0,5‰	ml H_2O bidistil.	Volumul total luat în lucru	Conținutul uree				Ac. triclor-acetic		Ac. p. tolil-sulfonic		
				mg luate în lucru	‰			N_2 ml degajat	Uree ‰	N_2 ml degajat	Uree ‰	
1	3 ml	0 ml	3 ml	1,5 mg	0,5	765	18°	0,245	0,49	0,245	0,49	± 0,00
2	2,5	0,5	3	1,25	0,41	,,	,,	0,20	0,40	0,19	0,38	— 0,02
3	2	1	3	1,00	0,33	,,	,,	0,155	0,31	0,16	0,32	+ 0,01
4	1,5	2,5	3	0,75	0,25	,,	,,	0,12	0,24	0,125	0,25	+ 0,01
5	1	2	3	0,5	0,16	,,	,,	0,08	0,16	0,085	0,17	+ 0,01
6	0,5	2,5	3	0,25	0,08	,,	,,	0,045	0,09	0,04	0,08	— 0,01

Din analiza tabloului de mai sus, rezultă că acidul para-tolil--sulfonic nu are nici o influență asupra ureei, deoarece volumul de azot degajat este același, atât pentru acidul para-tolil-sulfonic, cât și pentru acidul triclor-acetic.

Chiar cantitățile mici de uree, nu sunt nici precipitate și nici descompuse.

Rezultatele obținute corespund cantităților de uree luate în lucru.

Cantitatea de azot degajată este cu atât mai coborîtă, cu cât diluția este mai mare. Ceva mai mult, ea este proporțională față de cantitățile de uree folosite, la fel ca și în cazul acidului triclor-acetic.

3. *Acidul para-tolil-sulfonic eliberează complect substanțele neproteice din serul sanguin.*

Deoarece în toate cazurile, soluțiile pure de uree nu au fost precipitate și nici descompuse cu acidul para-tolil-sulfonic, se punea întrebarea, dacă aceste substanțe sunt eliberate complect de serul sanguin, în timpul precipitării din ser.

In acest scop s'a urmărit influența acidului para-tolil-sulfonic, în comparație cu acidul triclor-acetic, asupra eliberării ureei, în cazul serului sanguin ca atare, cât și asupra diferitelor diluții ale aceluiaș ser.

In toate cazurile după precipitare s'a dozat ureea din filtrat conducând la următoarele rezultate:

TABELA 2

Nr. de ordine	Soluție de ser sanguin normal			P mm Hg	t° C	DESALBUMINIZAT CU				Diferența în uree ‰ p. Ts față de Tr. ac
						Ac. triclor-acetic		Ac. p. tolil-sulfonic		
	ml ser	ml H_2O bidistil	Volumul total luat în lucru			N_1 ml degajat	Uree ‰	N_2 ml degajat	Uree ‰	
1	3,0 ml	0 ml	3	765	18	0,225	0,45	0,22	0,44	— 0,01
2	2,5	0,5	3	,,	,,	0,185	0,37	0,18	0,36	— 0,01
3	2	1	3	,,	,,	0,145	0,29	0,145	0,29	± 0,00
4	1,5	1,5	3	,,	,,	0,115	0,23	0,12	0,24	+ 0,01
5	1	2	3	,,	,,	0,075	0,15	0,075	0,15	± 0,00
6	0,5	2,5	3	,,	,,	0,03	0,06	0,035	0,07	+ 0,01

Din analiza tabloului se constată că volumele de azot degajate în cazul acidului para-tolil-sulfonic, sunt la fel cu cele obținute în cazul acidului triclor-acetic.

Diferențele în uree, obținute în dozările făcute cu cei doi desalbuminizanți sunt foarte mici.

Păstrarea proporționalității ne mai arată că, desalbuminizantul poate fi folosit și pentru dozarea cantitativă a ureei din ser.

4. *Substanțele neproteice nu sunt reținute în precipitatul format în urma desalbuminizării*

Această acțiune s'a urmărit prin adăugare de volume diferite, din aceeaș soluție de uree la serul sanguin normal.

Mai întâi s'a determinat conținutul în uree, la serul sanguin ca atare și la serul diluat cu cantități diferite de apă, iar apoi s'a înlocuit volumul de apă, prin același volum din soluția de uree.

TABELA 3

Nr. de ordine	SER		P mm Hg	t° C	Ureea dozată		Același ser + sol. uree 0,5 ‰		Uree totală	Desalbuminizat cu ac. p. tolil sulfonic			Uree totală ‰	Diferența în uree totală ‰
	ml ser normal	ml H_2O bidist.			N_2 ml	Uree ‰	ml sol. uree	mg uree ‰		P mm Hg	T° C	N_2 ml degajat		
1	3	0 ml	775	21,5°	0,19	0,38	0,00	0,00	0,38	775	18°	0,15	0,30	— 0,28
2	2,5	0,5	,,	,,	0,15	0,30	0,5	0,08	0,23	,,	,,	0,16	0,32	— 0,06
3	2	1	,,	,,	0,115	0,23	1,0	0,166	0,39	,,	,,	0,195	0,39	± 0,00
4	1,5	1,5	,,	,,	0,09	0,18	1,5	0,25	0,43	,,	,,	0,205	0,41	— 0,02
5	1	2	,,	,,	0,055	0,11	2,0	0,33	0,44	,,	,,	0,22	0,44	± 0,00
6	0,5	2,5	,,	,,	0,03	0,06	2,5	0,41	0,47	,,	,,	0,235	0,47	± 0,00

Din analiza rezultatelor se vede în mod clar că orice cantitate de uree adăugată la serul sanguin, este regăsită cu destulă precizie.

Prin urmare, precipitatul format, în urma desalbuminizării cu acidul para-tolil-sulfonic nu reţine ureea.

5. *Azotul total neproteic după desalbuminizarea cu acidul para-tolil-sulfonic.*

Azotul total neproteic a fost dozat prin metoda Parnas-Wagner la filtratele obţinute din precipitarea protidelor cu acidul triclor-acetic şi para-tolil-sulfonic.

TABELA 4

Se lucrează cu 5 ml filtrat care corespund la 1.25 ml ser

Concentraţia desalbuminizantului folosit	Acid tr iclor-acetic		Acid p. tolil-sulfonic	
	rece	cald	rece	cald
	g azot total l/ser			
6%	0,213	0,230	0,213	0,230
10%	0,162	0,162	0,162	0,162
20%	0,137	0,100	0,137	0,119
30%	0,119	0,100	0,137	0,100

Din analiza acestor date, rezultă că filtratele dela acidul para-tolil-sulfonic dau aceleaşi valori pentru azotul total neproteic ca şi filtratele dela acidul triclor-acetic, făcute în aceleaşi condiţiuni.

6. *Acidul para-tolil-sulfonic nu reacţionează cu reactivii folosiţi în dozările constituenţilor sanguini.*

Acidul para-tolil-sulfonic care se găseşte în exces în filtratul dela desalbuminizare nu formează cu reactivii dela dozarea ureei, glucozei sau acidului uric, precipitate insolubile, materii colorate şi nici nu degajă gaze care ar erona rezultatele dela dozarea ureei.

El se comportă în total ca şi acidul triclor-acetic.

7. *Desalbuminizarea cu acidul para-tolil-sulfonic a serurilor patologice.*

Pentru a verifica dacă concentraţiile medii de acid para-tolil-sulfonic luate sunt suficiente şi pentru cazurile când serul conţine cantităţi mai mari de protide cum sunt în anumite cazuri patologice, am determinat ureea în serurile provenite dela bolnavii de icter prin hepatită şi uremie.

T A B E L A 5

Nr. de ordine	SER PATOLOGIC	P mm Hg	t° C	DESALBUMINIZANTUL				Diferenţa în uree ‰
				Ac. triclor-acetic		Ac. p. tolil-sulfonic		
				N_2 ml degajat.	Uree ‰	N_2 ml degajat.	Uree ‰	
1	Icter prin hepatită . . .	769	24°	0,13	0,26	0,14	0,28	+ 0,02
2	Uremie . .	,,	,,	0,47	0,94	0,49	0,98	+ 0,04
3	Uremie . . .	,,	,,	0,61	1,22	0,59	1,18	— 0,04

Şi în aceste cazuri se vede că există o concordanţă deplină între acidul para-tolil-sulfonic şi acidul triclor-acetic.

Concluzii

Acidul para-tolil-sulfonic cât şi amestecul de acizi orto şi para-tolil-sulfonici, aşa cum se obţin la prepararea acidului para-tolil-sulfonic, se comportă ca şi acidul triclor-acetic la desalbuminizarea serului sanguin.

BIBLIOGRAFIE

1. *Isăcescu A. Dimitrie:* Bulet. Academiei de Medicină din România, 1946, t 19, pag. 643—645; 646—650.

2. *Reichel L., Neef A.:* C. 1937 t II, pag. 2021.

(Laboratorul de Chimie Biologică; Facultatea de Farmacie, Bucureşti)

Studiu în clasa produşilor antimalarici de sinteză

Prepararea Paludrinei (Cloroguanil) urmărind literatura sovietică

Prof. MAVRODIN AL., ZOTTA V., LEOVEANU O.

Ca urmare a vastei experienţe sovietice, în lupta care se duce astăzi la noi în ţară împotriva malariei — boală cu extindere în massă — sunt folosite două căi:

1) Profilaxia faţă de anofel, insectă vectoare, printr'o masivă întrebuinţare a insecticidelor remanente de tip Gamexan, preparate azi în ţară, a D. D.T.-ului, cât şi prin lucrări de asanare a iazurilor, puţurilor, etc.

2) Intrebuinţarea unei medicaţiuni antimalarice.

Urmându-se aceste directive, s'a constatat de către Prof. M. Ciucă şi colaboratori, o modificare spectaculară a curbei, incidente a malariei la noi în ţară.

Problema medicaţiunei antipaludice devine însă foarte complicată, având în vedere în primul rând evoluţia parazitului în circuitul anofel-om (sporozoit, schizont, gamet); rezultând deci, că o bună medicaţiune trebue să prezinte în primul rând o acţiune polivalentă.

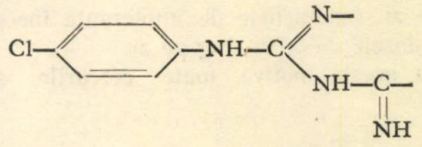
Până nu demult, medicaţiunea obişnuită în tratamentul malariei se rezuma la mijloacele chimioterapice cunoscute ca: chinina, plasmochina, atebrina etc., care nu posedă însă o acţiune polivalentă; medicamentul fiind deobicei indicat atât pentru fiecare varietate de malarie, cât şi pentru diferitele forme de desvoltare ale parazitului. In plus, ştiut fiind, că unele din aceste medicamente prezintă dezavantagii cum sunt: colorarea tegumentelor şi mai ales desele fenomene de intoleranţă (doza toxică fiind foarte aproape de cea terapeutică), iar altele neprezentând decât un interes profilactic prin împiedicarea evoluţiei plasmodiumului, în faţa marelui pericol al paludismului, găsirea unui medicament care să înlăture toate aceste inconveniente a format problema numeroaselor institute create în acest scop.

Intre anii 1945—46, literatura indică apariţia unui medicament, care prezintă calităţi mult superioare celor întrebuinţate până atunci, deoarece acţionează cu succes în diferitele forme de paludism, este foarte bine suportat de organism, nu colorează tegumentele, etc.

Descoperirea acestui produs nu este datorită unei simple întâmplări, ci unui aprofundat studiu chimioterapic, asupra căruia vom da câteva din punctele mai importante.

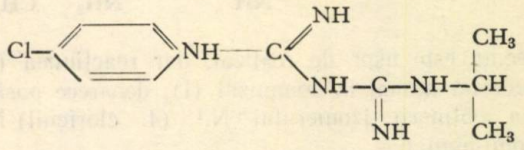
Autorii introduc în moleculă catene bazice, ştiut fiind că majoritatea produşilor antimalarici posedă asemenea funcţiuni, care se întâlnesc şi în sisteme fiziologice foarte importante pentru viaţa celulară; luându-se ca punct de plecare pirimidina, care se pretează foarte uşor la introducerea acestor catene.

Intr'o altă serie de observaţii, constatându-se un efect pozitiv prin introducerea de clor în moleculă, se grefează şi acest halogen şi apoi, prin deschiderea ciclului în catenă liniară se ajunge la seria p. clorfenil-biguanidică



la care se observă o alternanţă între carbon şi azot, ce se întâlneşte în majoritatea substanţelor cu activitate antipaludică.

Dela aceşti derivaţi biguanidici se ajunge apoi la „Paludrină", preparată pentru prima dată sub denumirea de „Cloroguanil" sau mai exact N^1. (4. clorfenil) N^5. izopropil-biguanid,



prin grefarea funcţiei izopropilamină, la care după autori, radicalul izopropilic joacă un important rol, fiind prezent într'o serie de produse naturale şi de sinteză.

Incercările clinice care s'au făcut cu acest produs au dat rezultate deosebite. Spre exemplu, cercetătoarea sovietică A. A. Contaeva, utilizând acest compus în tratamentul unei serii de bolnavi de malarie, arată rezultatele obţinute şi anume:

In cazurile de malarie-terţă, febra a dispărut astfel: în prima zi la 23%; în a doua zi la 63%; în a treia zi la 9%.

Paraziţii au dispărut din sângele periferic: în a doua zi la 9%; în a treia zi la 9%; în a patra zi la 18%; în a cincea zi la 31%; în a şasea zi la 13%, iar în a şaptea zi la restul de bolnavi.

Deci, paludrina a arătat o foarte mare eficacitate.

La câţiva bolnavi de malarie-tropică, temperatura a revenit la normal după o zi, în timp ce paraziţii au dispărut din sângele periferic după 2 zile.

Medicamentul a fost foarte bine suportat.

Prof. M. Ciucă şi colaboratorii, după o serie de experimentări în laboratoarele Serviciului de Malarioterapie dela Spitalul Socola şi prin cercetări pe scară largă pe teren asupra tulpinelor indigene de „Plasmodium", ajunge la concluzia că paludrina prezintă:

*) Mulţumim cu această ocazie colegelor noastre de laborator Stoenescu M. şi Oţeleanu R. pentru ajutorul dat în timpul acestei lucrări.

1) Remarcabile calităţi schizonticide.

2) Acţiune paraziticidă, în particular asupra formelor exoeritrocitare a Plasmodiumului falciparum, frecvent la noi în ţară, care după datele literaturii medicale este singura substanţă cu efecte de profilaxie cauzală asupra acestui tip de plasmodium.

3) Lipsa de toxicitate, în sensul că doza eficace nu prezintă decât o fracţiune minimă din doza maximă tolerată.

Cloroguanilul este considerat de majoritatea autorilor ca un schizontocid puternic şi dacă propriu zis nu este un gametocid, se opune însă evoluţiei gameţilor la anofel şi astfel evoluţia plasmodiumului nu mai are loc.

In plus, acest produs are acţiune asupra celor trei tipuri de malarie care pot fi vindecate după un tratament de 7—10 zile, administrându-se 0,30 g paludrină pe zi; fenomenele de intoleranţă începând deabia la dozele de 0,70—1 g pe zi.

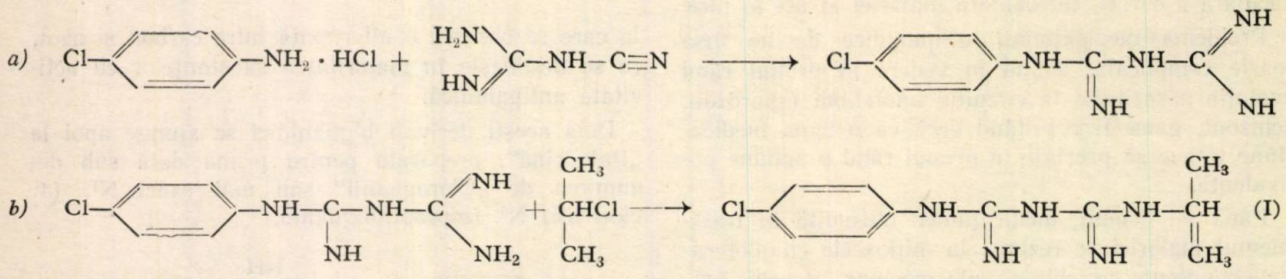
Pentru aceste motive, toate cercurile ştiinţifice sunt azi unanime în a recunoaşte valoarea deosebită ce o prezintă în terapie, întrebuinţarea Cloroguanilului.

★

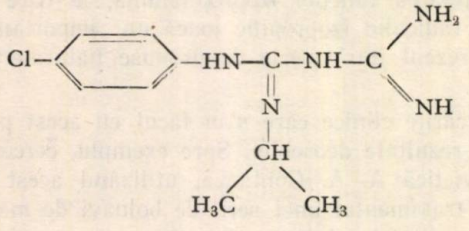
Importanţa ce o acordă Ministerul Sănătăţii la noi în ţară prevenirii şi combaterii malariei, ne-a determinat să studiem şi să încercăm sinteza acestei substanţe, având ca linie directoare, folosirea pe cât posibil a materiilor prime indigene şi a unei aparaturi cât mai simple.

Sinteza acestui compus a constituit preocuparea a numeroşi cercetători, care au căutat să rezolve problema pe diferite căi, cu intenţia desigur de a stabili cea mai uşoară schemă şi de a obţine cele mai bune randamente.

A) Strucoff, Sâhra, Smirnov încearcă prepararea acestui compus tratând dicianamida cu clorhidrat de p. cloranilină şi apoi cu clorură de izopropil.



Schema este uşor de realizat, dar reacţiunea (b) conduce nu numai la compusul (I), deoarece posibilitatea obţinerii izomerului N.[1] (4. clorfenil)-N.[2] izopropil-biguanid

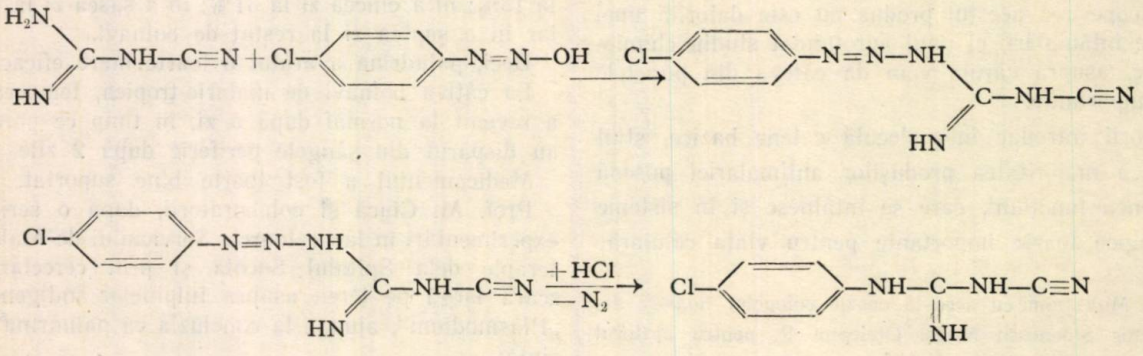


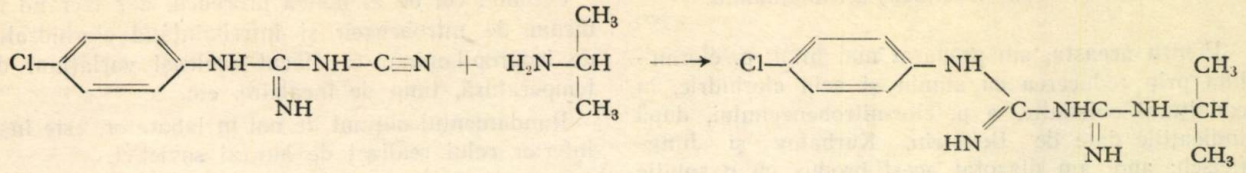
ca şi a altor izomeri este foarte mare; aceasta face ca purificarea compusului să fie anevoioasă şi randamentele foarte mici. Intr'adevăr, cercetătorii sovietici A. F. Behli, V. M. Ufintev şi K. S. Topciev, reluând această schemă, ajung la concluzia că nu se poate obţine un produs unitar; constantele fizice ale corpului final necorespunzând cu cele indicate în literatură, chiar după repetate şi minuţioase purificări

B) Cercetătorii sovietici mai sus citaţi, reluând această problemă, dar conducând reacţiunile după o altă schemă, isbutesc să prepare, cu rezultate mulţumitoare, un compus care prezintă constantele indicate în literatură, pentru paludrină.

Cercetătorii, îmbunătăţind metodele de preparare a autorilor germani Walther şi Grieshammer, obţin produsul intermediar N.[1]—(4. clorfenil)—N.[3] cianguanidin.

Acest produs făcându-l să reacţioneze în anumite condiţiuni cu izopropilamina s'a ajuns la N.[1] (4. clorfenil)—N.[5] izopropil-biguanid (Paludrina).

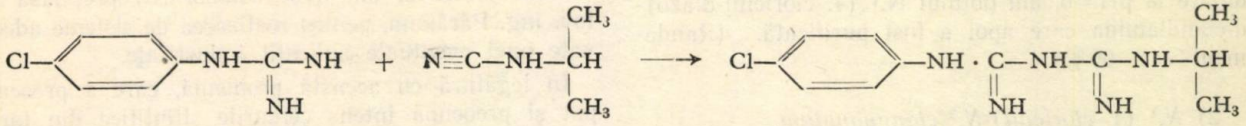




Schema este ceva mai greu de realizat, operaţiunile sunt mai complicate, dar prezintă marele avantaj că se ajunge la un produs unitar. Aparatura întrebuinţată este destul de complicată şi necesită efectuarea operaţiunilor în vase închise sub presiune, sau fuziune la 150—160°.

Conducând operaţiunile după aceeaşi schemă, şi întrebuinţând ca solvent alcoolul izoamilic, prin încălzire la 150° timp de 14 ore, H. L. Bari obţine paludrina cu randament slab (cca. 23%); prin întrebuinţarea însă a nitrobenzenului ca mediu, el măreşte randamentul aproape de 50%.

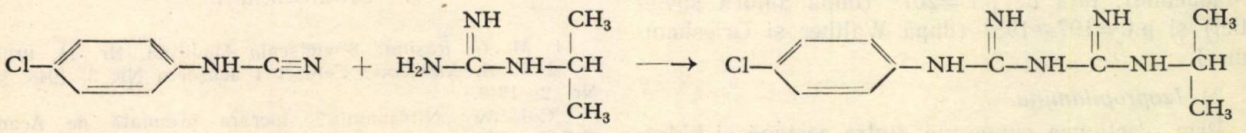
C) Alţi cercetători condensează izopropilcianamida cu p. clorfenil-guanidin, prin încălzire la reflux, în prezenţă de p. clor-fenil-guanidin clorhidrat şi în mediu de alcool butilic; după recristalizare fiind obţinut acetatul (p.t. = 189—190°).



Totodată autorii dau indicaţiuni asupra preparării izopropilcianamidei (din amina liberă şi bromură de cianogen), cât şi asupra p. clorfenil-guanidinei.

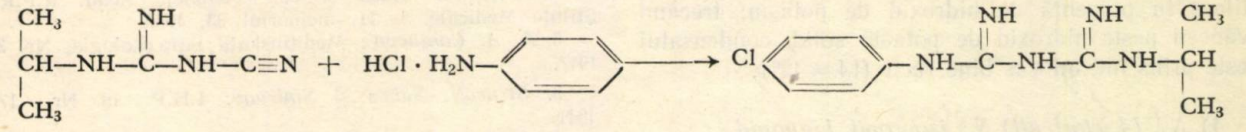
Utilizând aceeaşi schemă, alţi autori obţin cu randamente destul de bune N.[1] (4. clorfenil)-N.[5] izopropil-biguanid clorhidrat (p. t. = 243°). In lucrarea lor cercetătorii compară această schemă cu alte două metode de preparare a paludrinei făcând consideraţiuni de ordin general.

D) Alte date din literatură indică sintetizarea clorguanilului sub formă de acetat, condensând izo-



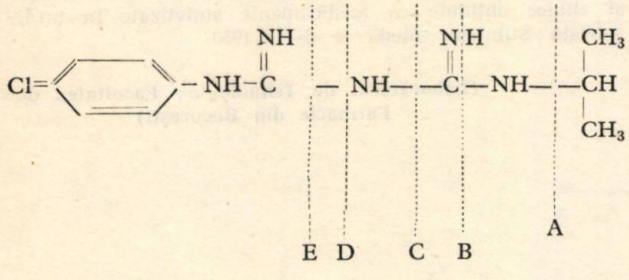
propil-guanidina cu p. clorfenil-cianamida în mediu de anisol, prin încălzire la reflux. Se realizează un randament de 70%.

E) Urmând altă schemă şi încălzind la reflux în mediu apos, timp de o oră, izopropil-cianguanidina cu clorhidrat de p. clor-anilină, Robert de Brath obţine cu randamente mici clorhidratul de paludrină (p.t.=244—245° după recristalizare din apă).



Autorul dă indicaţiuni asupra preparării izopropil-cianguanidinei pe care o obţine urmând schema:

In rezumat, putem reprezenta aceste principale metode de preparare a paludrinei în următoarea schemă:



din care se constată că sinteza este destul de anevoioasă, şi se poate realiza prin sudarea a două componente marcate prin tipurile A, B, C, D, E.

Am rezumat în această simplă schemă, din nenumăratele metode propuse, numai pe cele mai importante, totuşi vom menţiona în treacăt şi alte procedee care se pot încadra în schemă, spre exemplu, prin utilizarea pe de o parte a izopropil-guanidinei (sulfat), iar pe de altă parte a 4. clorfenil-tioureei în prezenţa iodurei de metil sau a oxidului de plumb, (schema D).

Datele prezentate părându-ni-se mult mai clare, noi ne-am îndreptat cercetările spre tipul B, din schema de mai sus, utilizată de autorii sovietici.

Am izbutit astfel să preparăm produsul intermediar N.[1] (4. clorfenil-N.[3]) cianguanidina, după indicaţiile date de Walther şi Grieshammer, îmbunătăţind întrucâtva metoda şi adaptând-o la posibilităţile noastre de laborator.

1) N. (4. *clorfenil-diazo)-diciandiamidă.*

Pentru aceasta, am preparat mai întâi, p. cloranilina prin reducerea cu staniu şi acid clorhidric, în condiţiuni obişnuite, a p. clor-nitrobenzenului, după indicaţiile date de Beilstein, Kurbatov şi Jungfleisch; apoi am diazotat acest produs cu o soluţie de nitrit de sodiu în apă la 0°.

Pe de altă parte, am preparat diciandiamida prin hidroliza la cald a cianamidei de calciu, menţinând o uşoară reacţie alcalină (pH = 8,6-9,9), acidulare cu acid sulfuric, filtrare, concentrare şi cristalizare.

După aceasta, sarea de diazoniu a fost amestecată cu o soluţie de diciandiamidă în apă, temperatura menţinându-se în jurul lui 0°; a urmat alcalinizarea cu hidroxid de sodiu sol. 15%. După repaus şi acidulare la pH=6, am obţinut N.[1] (4. clorfenil-diazo)-diciandiamida care apoi a fost purificată. (Randament cca. 90%).

2) *N.*[1] (4. *clorfenil)-N.*[3] *cianguanidina.*

Am descompus produsul de mai sus şi anume clorhidratul respectiv (obţinut prin barbotare cu acid clorhidric gazos în suspensie de eter absolut) la 40° în prezenţa apei şi recristalizare din apă fierbinte

Randament cca. 30%. p.t.=202° (aruncare pe bloc Maquenne), faţă de p.t.=207° (după autorii sovietici) şi p.t.=197—198° (după Walther şi Grieshammer).

3) *Izopropilamina.*

Prin reacţiunea cunoscută dintre acetonă şi hidroxilamină, am preparat acetoxima, pe care apoi am redus-o cu amalgam de sodiu 2,5% şi acid acetic glacial în mediu de etanol.

Izopropilamina obţinută a fost purificată prin distilare în prezenţă de hidroxid de potasiu; trecând vaporii peste hidroxid de potasiu solid, condensatul este prins într'un vas bine răcit (t.f.=32°).

4) *N.*[1] *(4.-clorfenil)-N.*[5] *izopropil. biguanid.*

Pentru obţinerea compusului final, autorii sovietici condensează fie:

— N.[1] (4. clorfenil)-N.[3] cianguanidina cu izopropilamină prin încălzire sub presiune la 100—105° şi în prezenţă de SO_4Cu sau

— topind primul produs în amestec cu clorhidrat de izopropilamină la 150—160° timp de 3 ore.

Faţă de posibilităţile noastre de laborator, am aplicat primul procedeu, modificându-l în sensul eliminării încălzirei sub presiune dar tot în prezenţa unei sări de cupru (necesară reacţiunii), am schimbat însă proporţiile dintre substanţe, temperatura de încălzire şi mediul de reducere (solvent).

Urmând cel de al doilea procedeu, dar lucrând în mediu de nitrobenzen şi întrebuinţând clorhidratul de izopropilamină, am făcut aceleaşi variaţiuni de temperatură, timp de încălzire, etc.

Randamentul obţinut de noi în laborator, este însă inferior celui realizat de autorii sovietici.

Vom continua cercetările noastre pentru îmbunătăţirea randamentului prin schimbarea condiţiilor de lucru.

★

Această problemă a antimalaricelor am luat-o în studiu de mai mult timp, în colaborare cu Institutul de Cercetări Farmaceutice din Bucureşti.

Urmărind problema sintezei Cloroguanilului după metoda sovietică, am avut colaborarea preţioasă a tov. ing. Pârâianu, pentru realizarea de sisteme adecvate unei eventuale aplicaţii industriale.

In legătură cu această problemă, care a preocupat şi preocupă intens cercurile ştiinţifice din ţara noastră, am încercat să aducem prin cercetările întreprinse, contribuţia noastră, în vederea rezolvării cât mai neîntârziate, — pe baza literaturii sovietice, — a acestei sinteze atât de importante.

BIBLIOGRAFIE

1. *M. G. Raşina:* Sovietscaia Mediţina, Nr. 11, 1949.

2. *V. A. Nabocov:* Feldser i acuşerca Nr. 3, 1948, şi Nr. 2, 1949.

Colectiv „Nitramonia", lucrare premiată de Acad. R.P.R. 1950.

Oţelean D.: Teză de Stat. Facultatea de Farmacie din Bucureşti, 1951.

3. *V. I. Beclemişev:* Ghighiena i sanitaria, Nr. 9, 1949.

4. *Prof. M. Ciucă şi col.:* Analele Acad. R.P.R. Ştiinţe Medicale, t. II, memoriul 33, 1950.

5. *A. A. Contaeva:* Mediţinskaia Parazitologia, Nr. 3, 1947.

6. *Strucoff, Sâhra* şi *Smirnov:* I.H.P., 18, Nr. 17, 1941.

7. *A. F. Behli, V. M. Ufintev* şi *K. S. Topciev:* Revista chimiei aplicată, t. XX, Nr. 7, 1947.

8. *Walther* şi *Grieshammer:* J. pr. (2), 92, 251.

9. *H. L. Bari:* Current sci, (India) 18, 77, 1949; C. A. 43, 2946, 1949.

10. *V. P. Basu:* C. A., 258, 1948.

11. *Robert de Brath:* C. A., 7790, 1948.

12. *Beilstein şi Kurbatov:* A. 176, 29.

Jungfeisch: Ach. et ph. vol. 15 (4), 226.

13. *Prof. Dr. Ing. Nenitescu:* Medicamente de sinteză, Revista de chimie, Nr. 1, 1950.

Dr. M. Balş: Aspecte farmacologice experimentale şi clinice obţinute cu medicamente sintetizate în ţară, Revista Ştiinţelor Medicale 6—7, 1950.

(Laboratorul de Tehnologie; Facultatea de Farmacie din Bucureşti)

Studiu asupra utilizării ficatului de delfin în Industria Farmaceutică

MOLNÁR I., TINCU S.

In acest studiu am încercat extracţia lipoizilor din ficatul de delfin din Marea Neagră, cu aparatura care stă la dispoziţia noastră în industriile chimico-farmaceutice din ţară.

Am executat analiza chimică a lipoizilor obţinuţi, încercări de a extrage vitamina A şi D în concentraţii destul de mari pentru a servi la prepararea specialităţilor farmaceutice şi, în sfârşit, am încercat să dăm o utilizare deşeului de ficat rămas după extragerea lipoizilor.

I

Ficatul de delfin a fost tocat fin la o maşină de tocat carne, pe urmă s'a uscat în vid la un uscător cu valţuri la 40°C. Din 100 kg ficat proaspăt se obţin 25,600 g substanţă uscată, care a fost apoi extrasă la rece de patru ori cu benzină uşoară (t. f.: 65°—95°). Din extractul concentrat şi uscat în vid s'au obţinut 2950 g substanţă lipoidică. Acest material ne-a servit pentru încercările noastre.

Compoziţia lipoizilor obţinuţi diferă foarte mult de compoziţia unturii de peşte (Oleum Jecoris) sau de compoziţia grăsimii subcutane de delfin după analiza lui Tsujimoto (Chem. Rev. 20.70.1913).

Rezultatele obţinute de noi sunt următoarele:

D 18°: 0,966

In ceeace priveşte punctul de solidificare prin răcire produsul devine din ce în ce mai vâscos, menţinându-şi până la 0° consistenţa unui lichid foarte vâscos.

Indice de aciditate:	51,0
Indice de esterificare:	117,7
Indice de saponificare:	168,7
Indice de iod:	148,0
Indice de acetil:	47,5
Insaponifiabili:	14,05%
Colesterină:	10,0%

Vitamina A: 29.800 unităţi internaţionale pe g (determinat colorimetric cu reacţia lui Carr şi Price cu triclorură de antimoniu); am controlat şi am constatat că acizii graşi nesaturaţi din aceşti lipoizi nu dau nici o coloraţie cu triclorură de antimoniu şi nu influenţează dozajul vitaminei A.

Vitamina D_3 60.000 unităţi internaţionale pe g (determinat fotometric pe baza reacţiei cu triclorură de antimoniu).

Acizi graşi totali:	67,2%
Indicele de iod al ac. graşi:	141,5
Indicele de aciditate al ac. graşi:	202,0
Greutatea moleculară medie a ac. graşi:	277,7

Din aceste date putem trage concluzia că acizii graşi din uleiul extras din ficatul de delfin, în medie corespund formulei:

$$C_{16,74}\ H_{31,78}\ COOH$$

Indice de hexabromură: 7,85 (arată că 2,88% din acizi au 3 duble legături, acid linolinic).

Indice de decabromură: 19,05 (arată că 5,86% din acizii graşi sunt cu 5 duble legături acid clupanodonic).

Indicele de hexabromură şi de decabromură a fost determinat asupra acizilor graşi şi nu asupra grăsimii iniţiale fiindcă o parte din insaponifiabili dau combinaţii bromurate insolubile în eter denaturând rezultatele.

Indicele Reichert-Meissl: 5,1 (din care deducem că 0,6% din acizii graşi sunt volatili şi solubili în apă).

Indicele Polenske: 1,3 (arată că 0,16% din acizii graşi sunt volatili şi insolubili în apă).

Fosfor: 1,64% (dacă presupunem că fosforul se găseşte sub formă de lecitină, ştiind că greutatea moleculară medie a acizilor graşi este de 277,7 aflăm că produsul conţine 40,7% lecitine).

Azot: 1,02% cantitatea de azot este mai mare decât echivalentul molecular al fosforului şi arată prezenţa şi a altor substanţe cari conţin azot în afară de lecitine. Din lipoizi am putut extrage în mediu slab acid o bază care conţine azot şi care precipită în mediul alcalin.

După indicele de acetil, am putea trage concluzia la prima vedere, că avem o cantitate destul de mare de oxiacizi, dar în momentul când examinăm mai îndeaproape rezultatele, vedem că acetilarea sterolilor din insaponificabili şi a cholinei dela lecitine dă exact indicele de acetilare găsit.

Din aceste date putem trage concluzia că lipoizii extraşi din ficat de delfin conţin:

Acizi graşi liberi:	25,24%
Gliceride:	13,16%
Lecitine:	40,70%
Insaponifiabili:	14,05%
Substanţe nedeterminate:	6,83%

Din cei 14,05% insaponifiabili, principalii componenţi sunt:

Colesterina:	10,0% (raportat la lipoizi)
Vitamina A:	29.800 U. I. (pe g lipoizi)
Vitamina D_3:	60.000 U. I. (pe g lipoizi)

II

După ce am aflat compoziţia lipoizilor am trecut la separarea fracţiunilor cari conţin vitaminele. Am întrebuinţat două metode diferite:

A) *Prin saponificare alcalină.*

100 g de lipoizi se saponifică cu 400 ml hidroxid de potasiu alcoolic 15% sub atmosferă de azot pentru evitarea oxidării vitaminei A, între 60-70°C. După saponificare se extrag insaponifiabilii cu eter de petrol. Soluţia se concentrează în vid până la eliminarea completă a eterului de petrol. In acest fel se obţin circa 15 g material sub forma unei paste grase de coloare galbenă, cu un conţinut de circa 110.000 U. I. vitamina A şi 413.000 U. I. vitamina D_3 pe g. Acest produs din cauza conţinutului ridicat în colesterină nu este total solubil în Ol. Helianti, prin urmare trebue eliminată colesterina, disolvând la cald în patru ori greutatea lui de acetonă. Prin răcire la 0° majoritatea colesterinei se precipită sub formă aproape pură (p. f.: 148°). Dintr'un kg de ficat proaspăt obţinem în acest fel circa 1 g de colesterină. Din lichidul filtrat se evaporă acetona în vid şi obţinem un produs cu o concentraţie de cel puţin 200.000 U. I. vitamina A pe g şi 1.200.000 U. I. vitamina D_3 pe g. Acest produs la 30-40° este perfect solubil în Ol. Heliati, dar la 0° mai cristalizează din steroli cari se pot elimina însă prin simplă filtrare. Pentru prepararea specialităţilor farmaceutice de vitamina A + D sub formă de soluţii uleioase ne putem folosi de acest produs. Soluţia astfel obţinută nu mai are miros de untură de peşte.

Metoda de preparare prezintă ca inconvenient consumul de hidroxid de potasiu, material din import şi separarea grea cu eter de petrol care are tendinţa să dea cu soluţia alcalină emulsii care se separă greu.

B) *Prin precipitare.*

Pentru evitarea inconvenientului mai sus arătat, am încercat o altă metodă cu care obţinem preparate mai puţin concentrate dar totuşi de o concentraţie corespunzătoare pentru prepararea specialităţilor farmaceutice, metoda fiind mai rapidă şi mai eftină.

100 g de lipoizi se toarnă în fir foarte subţire în 600 ml acetonă amestecându-se încontinuu; pe urmă se răceşte la 0°. Lecitina şi o parte din colesterină precipită. Soluţia acetonică se distilă în vid. Se obţine un ulei roşcat din care după răcire la 0° precipită colesterină în stare aproape pură. Filtrat la vid, obţinem un ulei care are un conţinut de 35.000 U. I. vitamina A şi 91.200 vitamina D_3 pe g şi poate servi direct la prepararea specialităţilor farmaceutice. Acest produs mai are un slab miros de untură de peşte.

Lecitina precipitată are 2,87% fosfor, ceeace arată un conţinut de 71,2% lecitine, care va putea găsi întrebuinţare.

Este de amintit că, urmând exemplul Uniunii Sovietice, în ţara noastră, Ministerul Industriei Alimentare a început înainte cu câţiva ani cercetări pentru găsirea unor surse indigene de untură de peşte. După unele tatonări M.I.A. s'a fixat la specia Adeantis Vulgaris, o specie de rechin care trăeşte în Marea Neagră. In anii 1951 — 1952 s'au recoltat cantităţi importante de untură de peşte cu un conţinut ridicat în vitamine: Vitamina A 2000 U. I./g, Vitamina D 145 U. I./g, care au fost date în consum prin farmaciile de Stat.

III

Plecând dela faptul că delfinul este un mamifer şi ficatul lui trebue să aibă aceiaşi principii antianemici şi antiperniciosi ca şi ficatul altor mamifere, am preparat un extract injectabil din ficatul de delfin delipoidat.

Produsul a fost controlat dacă nu dă şoc proteic (ascensiuni termice după injectare intramusculară la iepure) sau un şoc histaminic (controlul variaţiunii presiunii arteriale la pisică după injecţii intramusculare şi intravenoase, probă prevăzută pentru extract de ficat injectabil în Farmacopeea Sovietică). Produsul injectabil a fost găsit satisfăcător la aceste probe. (Probele biologice au fost executate de dr. Cella Brauner).

Acest extract injectabil de ficat de delfin a fost dat pentru încercări clinice. Injecţiile sunt bine tolerate de bolnavi, mai ales dacă, pentru evitarea durerilor locale se administrează împreună cu puţină novocainâ. Citâm un exemplu clinic: La spitalul Colentina, Clinica I-a Medicală pacientul D. S. S., în vârstă de 62 ani, internat în spital la 17 Mai 1950 pentru un sindrom de anemie megaloblastică Biermer, fiind tratat de Dr. Lăzărescu, s'au obţinut următoarele rezultate: pacientul prezenta o anemie foarte accentuată hipercromă, megalocitară, cu regenerare redusă şi hemoliză crescută. Pe lângă aceste semne bolnavul prezenta o anaciditate totală, iar proba pentru paraziţi în fecale, a fost negativă.

Mielograma arată următoarele cifre: 37% megaloblaşti, 2% eritroblaşti, 6% eritroblaşti policromatofili, 10% eritroblaşti acidofili, 1% mieloblaşti, 1% promielocite, 3% mielocite, 9% metamielocite, 9% polinucleare nesegmentate, 20% polinucleare segmentate, 1% celule reticulare. Neutrofilele prezentau forme adulte hipersegmentate iar cele tinere prezentau forme monstruoase. Lama era puţin bogată în elemente.

Rezultatul obţinut în urma tratamentului cu extract de ficat de delfin injectabil este expus în tabloul de mai jos:

Data examenului	Hematii	Hemoglobină	Reticulocite	Leucocite
22 Mai 1950	1.300.000	—	0,5%	6.000
27 „	—	—	9,2%	—
29 „	—	—	35,0%	—
31 „	1.680.000	31%	—	3.400
5 Iunie	2.340.000	46%	20,0%	4.000
12 „	3.100.000	—	—	5.000
23 „	3.500.00	57%	25,0%	3.900

Aceste rezultate arată eficacitatea extractului de ficat de delfin în tratamentul anemiei pernicioase.

Vedem astfel că din deşeu după extracţia vitaminelor A şi D putem prepara extracte de ficat sub diferite forme injectabile, soluţii pentru siropuri sau pulvere pentru drageuri. De remarcat este faptul că aceste extracte după concentrare în vid pierd complet mirosul şi gustul neplăcut de peşte.

In concluzie, din ficatul de delfin putem extrage concentrate de vitamina A şi D_3 care servesc pentru soluţii uleioase, lecitine, cantităţi mici de colesterină, iar din deşeul rămas după extracţia lipoizilor care conţin vitamine, putem prepara extract de ficat sub orice formă farmaceutică.

(Industria Chimico-Farmaceutică Nr. 3, Bucureşti)

Cercetări în legătură cu excipienţii pilulari

Conf. IONESCU-STOIAN C., SAIDAC A., ROŞU EL.-Cluj

In lucrarea de faţă ne-am propus să verificăm părerile unor cercetători asupra excipienţilor pilulari, frecvent folosiţi în practică şi totodată să experimentăm un produs, care poate fi utilizat ca excipient pilular.

După cum se ştie, calitatea pilulelor depinde în bună măsură de calitatea excipientului.

Un excipient pilular bun trebue să întrunească următoarele condiţiuni:

1. Să nu producă schimbări fizico-chimice cu substanţele care intră în compoziţia pilulelor.
2. Să fie inert din punct de vedere farmacodinamic
3. Să dea o massă pilulară plastică, spre a putea fi uşor modelată.
4. Să dea pilule care să nu se întărească sau să se înmoaie în timp.
5. Să formeze o massă pilulară care să se desfacă cu uşurinţă în sucul stomacal.
6. Să fie ieftin.

Valoarea excipienţilor pilulari a fost studiată de numeroşi cercetători.

Astfel Rieben a cercetat comparativ valoarea excipienţilor pilulari, după rapiditatea cu care ei se dezagregă în stomac, clasându-i în ordinea următoare: pulverile vegetale, săpunul medicinal, kaolinul singur sau amestecat cu lanolină, cu vaselină, sau glicerină şi apă; stabilind că pilulele preparate cu ceară, ulei de migdale şi amidon, se desagregă cel mai greu.

Rapp semnalează că excipienţii graşi întârzie cu 30% dezagregarea pilulelor.

Grönberg în cercetările sale conchide, că pulverile vegetale sau extractele corespunzătoare, de liquiriţie, de althea, genţiana, valeriana, precum şi siropul, mucilagiile, glicerina, dau pilule insolubile sau aproape insolubile; pilulele obţinute cu kaolin, lanolină, nu se dezagregă, iar levura reuneşte toate condiţiunile optime.

Lepke ajunge la aceleaşi concluziuni, iar Sabalischka mai constată că drojdia de bere prezintă avantaj faţă de pulverile vegetale, întrucât adsoarbe o cantitate mult mai mică de alcaloizi.

H. Eschenbrenner, W. Brandrup, B. Saiko, Rosza Pál, Novák István, Csakó Lájos recomandă pulverea şi extractul de drojdie de bere, ca fiind cei mai buni excipienţi.

T. Tsherikovskaia, cercetând puterea de adsorbţie a excipienţilor pilulari, prin folosirea nitratului de stricnină ca substanţă activă, recomandă ca pilulele să nu fie păstrate timp îndelungat.

Tage Malmström stabileşte că unguentul de glicerină recomandat de unele Farmacopeei la prepararea pilulelor de digitală, este contraindicat şi că rezultate mai bune în acest caz se obţin cu untul de cacao.

Novák István şi Csakó Lájos au stabilit că mucilagul de gumă arabică, gelatina, bolus alba, vaselina şi parafina nu corespund ca excipienţi pilulari. Pulverile vegetale nu sunt recomandabile, mai ales dacă pilulele conţin cantităţi foarte mici de substanţă activă, deoarece în aceste cazuri, intervine în măsură prea mare adsorbţia celulelor vegetale. Cele mai bune rezultate le-au obţinut cu pulverea şi cu extractul de drojdie de bere.

Farmacopeea Română ed. XVI-a recomandă ca excipienţi: siropul simplu, glicerina şi sucul de liquiriţie, extractul de genţiana, pulverea de drojdie de bere, tragacanta glicerinată, talcul sau kaolinul împreună cu vaselina. Farmacopeea Sovietică ed. VIII-a, pe lângă excipienţii de mai sus, recomandă: siropul de melasă, extractul de drojdie de bere şi în cazuri speciale hidroxidul de aluminiu.

Faţă de rezultatul cercetărilor anterioare, unele contradictorii, precum şi faţă de faptul că unii excipienţi provin din import, ne-am gândit să studiem anumiţi excipienţi şi totodată să experimentăm „aplona", un produs provenit din fructe bogate în pectine. Rezultatele obţinute au fost foarte bune. „Aplona" fiind însă un produs de import, am realizat un preparat asemănător din pulpă de mere, după un procedeu pe care-l vom da într'o notă ulterioară şi pe care l-am folosit în cercetările noastre.

In cercetarea calităţii excipienţilor, am folosit ca substanţă activă, iodura de potasiu. Pilulele preparate cu o serie de excipienţi au fost supuse la anumite intervale, în decurs de 30 de zile, unui control şi anume: viteza de dezagregare, după F. R. VI, timpul de apariţie a iodului în urină, precum şi alte ca-

VITEZA DE DEZAGREGARE DUPĂ FARMACOPEEA ROMÂNĂ ED. VI-a.

RECEPTA	Timpul	După preparare	După 24 ore	După 2 zile	După 4 zile	După 10 zile	După 30 zile
I Kali iodat 0,10 Rad. liquiritiae 0,10 Sir. simplu Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	se umflă „ se dezagr.	se umflă „ nucleu „ se dezagr.	se umflă „ nucleu „ „ se dezagr.	se umflă „ nucleu „ „ se dezagr.	— se umflă „ nucleu „ se dezagr.	— se umflă „ nucleu „ se dezagr.
	Greutatea	0,27	0,26	0,26	0,26	0,25	0,25
II Kali iodat 0,10 Amidon 0,10 Sir. simplu Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	Nu se dezagregă					
	Greutatea	0,34	0,30	0,28	0,27	0,25	0,24
III Kali iodat 0,10 Gumă arabică 0,10 Apă Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	se umflă se dez. parț. se dezagr.	se umflă se dez. parț. se dezagr.	— se umflă se dez. parț. „	— se umflă „ „ se dez. parț. se dezagr.	— se umflă „ „ se dez. parț. se dezagr.	— — se umflă „ „ se dez. parț. se dezagr.
	Greutatea	0,23	0,22	0,22	0,21	0,21	0,20
IV Kali iodat 0,10 Caseină 0,05 Apă Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	— se umflă se dezagr.	— — se umflă se dezagr.	— — — se umflă se dezagr.	— — — — se umflă se dezagr.	— — — — se umflă „	— — — — se umflă „
	Greutatea	0,19	0,18	0,17	0,17	0,16	0,15
V Kali iodat 0,10 Sapo med. 0,10 Alcool Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	se dezagr.	— se dezagr.	— — se dezagr.	— — se dezagr.	— — se dezagr.	— — — se dezagr.
	Greutatea	0,21	0 21	0,20	0,20	0,19	0,19
VI Kali iodat 0,10 Mg. carbonic. 0,05 Sir. simplu pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	se dezagr.	se dezagr.	se dezagr.	se dezagr.	se dezagr.	se dezagr.
	Greutatea	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
VII Kali iodat 0,10 Gluten 0,10 Apă Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	— — — — — — — se dez. parț.	— — — — — — — se dez. parț	— — — — — — — se dez. parț.	— — — — — — — se dez. parț.	— — — — — — — se dez. parț.	— — — — — — — —
	Greutatea	0,23	0,23	0,22	0,22	0,21	0,21
VIII Kali iodat 0,10 Faex med. 0,10 Apă Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	— — — — se dezagr.	— — — — se dezagr.	— — — — se dezagr.	— — — — se dezagr.	— — — — se dezagr.	— — — — se dezagr.
	Greutatea	0,22	0,22	0,21	0,21	0,20	0,20
IX Kali iodat 0,10 Extr. faecis 0,10 Apa Q. S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	se dezagr.	se dezagr.	— se dezagr.	— — se dezagr	— — se dezagr.	— se dezagr.
	Greutatea	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,25
X Kali iodat 0,10 Preparat de mere 0,10 Apă Q S. pentru 1 pilulă	20' 30' 40' 50' 60' 70' 80' 90'	— — — — se dez. parț. se dezagr.	— — — — — se dezagr.	— — — — — — se dezagr.	— — — — — — se dezagr.	— — — — — — se dezagr.	— — — — — — se dezagr.
	Greutatea	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22

TIMPUL DE APARIŢIA IODULUI IN URINĂ

Timpul	După preparare	După 24 ore	După 2 zile	După 4 zile	După 10 zile	După 30 zile	ASPECTUL
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	Se menţin omogen. După 30 zile devin sfărămicioase.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	A b s e n t După patru ore prezent						Se sbârcesc. Fisuri pronunţate.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	prezent	absent „ prezent	absent „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ „ prezent	Aspect neomogen cu crăpături. Se întăresc.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ „ „ „ prezent	A b s e n După patru ore prezent					După 24 ore încep să se sbârcească şi să se aplatizeze. La 30 zile sunt plate şi cu fisuri. Se întăresc.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent „ „	Aspect omogen. Cu timpul crapă puţin şi se brunifică. Nu se întăresc.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	Aspect omogen. Nu se întăresc. Işi menţin forma sferică.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ „ prezent	La 24 ore dela preparare prezintă fisuri.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ prezent	absent „ „ „ prezent	absent „ „ „ prezent	Massă plastică. Cu timpul se întăresc. Aspect omogen fără fisuri.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ prezent	absent „ prezent	absent „ prezent „	absent „ „ „ prezent	absent „ „ „ prezent	absent „ „ prezent	Massă plastică. Pilule omogene, netede. Cu timpul se înmoaie şi se aplatizează uşor.
30' 40' 50' 60' 70' 80' 90' 100' 120'	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	absent „ „ „ „ prezent	Massă foarte plastică. Işi menţine plasticitatea şi după 30 zile. Aspect omogen atât după preparare cât şi după 30 zile.

lităţi fizice ale pilulelor, respectiv greutatea şi aspectul.

Rezultatele cercetărilor noastre sunt rezumate în tabelul dela pag. 43, din examinarea căruia se pot trage concluzii pentru fiecare excipient în parte.

Analizând datele obţinute de noi, am putut trage următoarele concluzii:

a) amidonul, guma arabica, glutenul şi caseina nu sunt indicaţi ca excipienţi pilulari.

b) pulverea de liquiriţie, săpunul medicinal, magnezia carbonică, extractul de drojdie de bere, preparatul de mere, întrunesc majoritatea condiţiunilor unui bun excipient pilular.

c) în opoziţie cu cercetările lui Grönberg, pulverile vegetale folosite de noi (pulverea de liquiriţie şi preparatul de mere) au dat pilule care se dezagregă în 60'—90'.

Grönberg afirmă că pilulele obţinute cu pulvere de liquiriţie se dezagregă după 4 ore. Rezultatele noastre sunt mai apropiate de ale lui Rieben, care găseşte că pulverile vegetale se clasează printre primele, în ceeace priveşte rapiditatea cu care se dezagregă pilulele.

d) dintre excipienţii cercetaţi, produsul nostru a dovedit unele calităţi superioare chiar faţă de pulverea şi extractul de drojdie de bere.

Din cercetările noastre rezultă că preparatul de mere poate fi întrebuinţat ca excipient pilular, prezentând următoarele calităţi:

1. Este un produs inert din punct de vedere farmacodinamic.

2. Nu formează incompatibilităţi fizice sau chimice cu majoritatea drogurilor medicamentoase.

3. Furnizează o massă pilulară foarte plastică, iar pilulele obţinute îşi păstrează forma, nu se înmoaie, nu se aplatizează, nu se întăresc şi nici nu prezintă fisuri, chiar după 30 de zile de conservare. Din acest punct de vedere s'a dovedit superior pulverii şi extractului de drojdie de bere.

4. Pilulele preparate cu excipientul propus de noi, se dezagregă în 60'—90', timp foarte apropiat de cele preparate cu drojdie de bere.

5. Este un produs ieftin şi uşor de preparat.

Din aceste prime cercetări, preparatul studiat de noi poate fi întrebuinţat ca excipient pilular, îndeplinind calităţile enumerate şi fiind un produs care se poate realiza din materii prime indigene.

In cercetările ulterioare, vom studia eventualitatea adsorbţiei principiilor activi, folosiţi în cantităţi mici (alcaloizi, glucozizi).

BIBLIOGRAFIE

1. *Astruc-Giroux:* Formes Pharmaceutiques, 1946.
2. *Brandrup W.:* Galenische Pharmazie 1940; C. 1929. II.1033.
3. *Eschenbrenner H.:* C. 1926.II.2202; C. 1928.II.270; C.1929.II.2221.
4. Farmacopeea Română Ed. VI-a.
5. Farmacopeea Sovietică Ed. VIII-a.
6. *Goris-Liot:* Pharmacie Galenique 1942.
7. *Karl Günther Krebs:* C. 1941.II.1880; C. 1941.II.2588.
8. *Malmström Tage:* C. 1938.I.372.
9. *Novák István es Csakó Lájos:* Magyar Gyógyszerész Tudomány Társaság, Ertesitöje, 1940.15.474.
10. *Pál Rozsa:* Magyar Gyógyszerész Tudomány Társaság, Ertesitöje, 135.II.362.
11. *Farmaţia:* 1940.6.19—21, Leningrad (T. Tsherikovskaia).
12. *Rothenheim A. C.:* C.1935.II.1913.
13. *Sabalitschka Th.:* Pharm. Ztg. 71.1095—96 după C. 1926.I.1598.
14. *Sabalitschka Th.* şi *Weidlich R.:* C. 1927.II.2511.
15. *Bertha Saiko:* C. 1937.II.2393.
16. *Schulte I. M.:* C. 1941.I.3113.
17. *Yojö Ahonan:* C. 1937.I.3987.

(Laboratorul de Farmacie Galenică; Facultatea de Farmacie din Cluj)

Reactivi organici pentru identificarea magneziului

CUCULESCU V., BERECHET A., BERCOVICI S., DARICIUC I., GARIBALDI A.

Pentru identificarea magneziului se folosesc unele materii colorante din grupa nitro-azocoloranţilor. Reacţia se bazează pe însuşirea hidroxidului de magneziu de a adsorbi unele materii colorante, formând precipitate sau coloraţii caracteristice în mediu alcalin.

După Culberg (1), gruparea p.NO_2Ar-N-N-Ar-R; R=, — OH sau — NH_2 în orto sau para poate fi considerată ca gruparea analitică funcţională pentru magneziu.

Unul dintre reactivii cei mai indicaţi pentru identificarea magneziului, din grupa nitro-azoderivaţilor, folosit în prezent, este p.nitrobenzen-azo-α-naftolul (3), care formează cu ionul magneziu, în mediu alcalin, o coloraţie sau un precipitat albastru. Acest reactiv este adsorbit însă şi de hidroxidul de calciu în mediu puternic alcalin, dând o coloraţie albastră, ceeace îl face mai puţin selectiv pentru recunoaşterea magneziului în prezenţa calciului.

Alt reactiv indicat pentru magneziu este reactivul lui Pocinoc (2), 3. fenil. l.p. nitrofenil. 3. oxi-triazen, care are avantajul de a nu reacţiona cu metalele alcalino-pământoase, dar este nestabil în soluţie alcalină, aşa că soluţia alcalină trebue preparată zilnic.

Noi am urmărit prepararea unui reactiv organic stabil în soluţie alcalină, cu ajutorul căruia să se poată identifica magneziul în prezenţa metalelor alcalino-pământoase. In acest scop, am sintetizat şase nitro-azo-coloranţi, pe care îi enumerăm mai jos. Aceştia au fost experimentaţi în scopul urmărit şi rezultatele obţinute sunt descrise în cele ce urmează. Cei şase nitro-azo-coloranţi sunt:

1. p. nitro-benzen-azo-aldehida p. oxibenzoică $NO_2-C_6H_4-N=N-C_6H_3$ (CHO, OH)

2. p. nitro-benzen-azo-acid p. amino-benzoic $NO_2-C_6H_4-N=N-C_6H_3$ (COOH, NH_2)

3. p. nitro-benzen-azo-acid naftionic $NO_2-C_6H_4-N=N-C_{10}-H_5$ (NH_2, SO_3H)

4. p. nitro-benzen-azo-acid dioxi-naftalin-disulfonic $NO_2-C_6H_3-N=N-C_{10}H_3$ ($(OH)_2$, $(SO_3H)_2$)

5. p. nitro-benzen-azo-oxichinoleină $NO_2-C_6H_4-N=N-C_9H_5N-OH$

6. p. nitro-benzen-azo-acid naftochinon-sulfonic $NO_2-C_6H_4-N=N-C_{10}H_5O_2$ (SO_3H)

Aceste substanţe le-am preparat prin diazotarea p.nitro-anilinei şi cuplarea diazoicului obţinut cu componentul respectiv, după metoda clasică. Reactivii i-am preparat folosind 1—6 mg substanţă colorantă disolvată în 100 ml hidroxid alcalin 2 n.

Pentru identificarea magneziului am folosit următoarea tehnică: soluţia neutră sau slab acidă se tratează cu câteva picături de reactiv. După adăugarea reactivului, mediul trebue să fie alcalin. In prezenţa magneziului se formează un precipitat de culoare caracteristică sau o coloraţie caracteristică, atunci când în soluţie se află numai urme de magneziu.

Iată rezultatele obţinute cu fiecare din aceşti reactivi.

1. p.nitrobenzen-azo-aldehida p.oxibenzoică este o substanţă de culoare portocalie. Reactivul se prepară disolvând 2—3 mg substanţă în 100 ml NaOH 2 n. In prezenţa ionului magneziu, culoarea roşie-portocalie a soluţiei alcaline se schimbă în violetă si se depune un precipitat violet. Diluţia maximă 1/20.000, folosind 1 ml soluţie.

2. p.nitrobenzen-azo-acidul p.aminobenzoic este o substanţă de culoare violetă. Reactivul se prepară disolvând 1-2 mg substanţă în 100 ml NaOH 2 n şi are o culoare roşie-violetă. Cu ionul magneziu coloraţia devine albastră sau se formează un precipitat albastru. Diluţia maximă 1/200.000, folosind 1 ml soluţie, care conţine 5 micrograme magneziu. Ionii Ca^{2+}, Sr^{2+} şi Ba^{2+} nu schimbă culoarea reactivului.

3. p.nitrobenzen-azo-acidul naftionic se disolvă în NaOH 2 n, dând o coloraţie roşie. Ionul magneziu formează cu acest reactiv o coloraţie sau un precipitat violet. Diluaţia maximă 1/50.000.

4 p.nitro-benzen-azo-acidul diox-naftalin-disulfonic. Reactivul se prepară disolvând 2—3 mg substanţă în 100 ml Na OH 2 n. Soluţia are culoarea violetă. Cu ionul magneziu, acest reactiv formează precipitate albastre. Diluţia maximă 1/100.000, folosind 1 ml reactiv. Reactivul formează o coloraţie albastră cu ionul calciu.

5. p.nitrobenzen-azo-oxichinoleina este o substanţă de culoare roşie-violetă în mediu alcalin, iar în mediu acid este de culoare galbenă. Soluţia alcalină este stabilă. Reactivul se prepară disolvând 3—5 mg substanţă în 100 ml KOH 2 n.

Reactivul formează cu ionul magneziu o coloraţie albastră sau un precipitat albastru. Schimbarea de culoare este netă. Diluţia maximă 1/1.000.000 folosind 1 ml soluţie, sau 1/250.000 folosind o picătură. Reacţia poate fi executată într'o eprubetă sau pe o placă de porţelan. Ionii: Ca^{2+}, Sr^{2+} şi Ba^{2+} nu schimbă culoarea reactivului, aşa că Mg^{2+} poate fi identificat în prezenţa acestora. Hidroxidul de calciu, care se formează în soluţii alcaline, îngreunează puţin observarea culorii; folosind însă o eprubetă de comparaţie care conţine calciu, se poate identifica o parte magneziu pe lângă 3.000 părţi calciu, stronţiu sau bariu. Metalele alcalino-pământoase pot fi îndepărtate prin tratarea soluţiei cu acid sulfuric. Cantităţile mici de suflat de calciu ce rămân în soluţie nu împiedică identificarea.

Ionii: fier, crom, aluminiu, staniu, formând precipitate în mediu alcalin, unele colorate, împiedică observarea schimbării de culoare a reactivului. Acestea pot fi separate prin adăugare de azotit de sodiu şi încălzind pe baia de apă. Hidroxizii de fier, crom, aluminiu şi staniu precipită şi se îndepărtează prin filtrare. Nichelul, cobaltul, cuprul şi cadmiul formează precipitate colorate în mediu alcalin, împiedicând identificarea magneziului. Prin adăugare de cianură de potasiu, acestea trec în complexi solubili, aşa că se poate identifica magneziul şi în prezenţa lor. Sensibilitatea reacţiei nu este influenţată de complexii de cupru şi cadmiu, care sunt incolori; ea este micşorată însă de complexii de nichel şi cobalt, care sunt coloraţi. Când aceştia sunt prezenţi, este de preferat ca să fie îndepărtaţi după metoda obişnuită, cu sulfură de amoniu.

6. p.nitrobenzen-azo-acidul naftochinon-sulfonic, neavând grupe amino sau oxidril în moleculă, nu reacţionează cu ionul magneziu. Aceasta confirmă părerea emisă de L. Culberg (1), expusă mai sus, că gruparea analitică funcţională pentru magneziu trebue să conţină grupe amino sau oxidril.

Concluzii

In urma experienţelor noastre cu reactivii menţionaţi mai sus, am ajuns la concluzia că cei mai sensibili şi mai caracteristici sunt următorii doi reactivi:

a. p.nitrobenzen-azo-oxichinoleina şi

b. p.nitrobenzen-azo-acidul aminobenzoic.

Amândoi sunt stabili în soluţie alcalină şi pot fi

folosiţi în prezenţa metalelor alcalino-pământoase.

Pentru ionii care ar împiedica recunoaşterea sau ar micşora sensibilitatea trebue folosită tehnica indicată mai sus.

Când este necesar un reactiv foarte sensibil (diluţia maximă 1/1.000.000) se poate folosi primul; la o sensibilitate nu prea mare (dil. 1/100.000) se poate folosi al doilea.

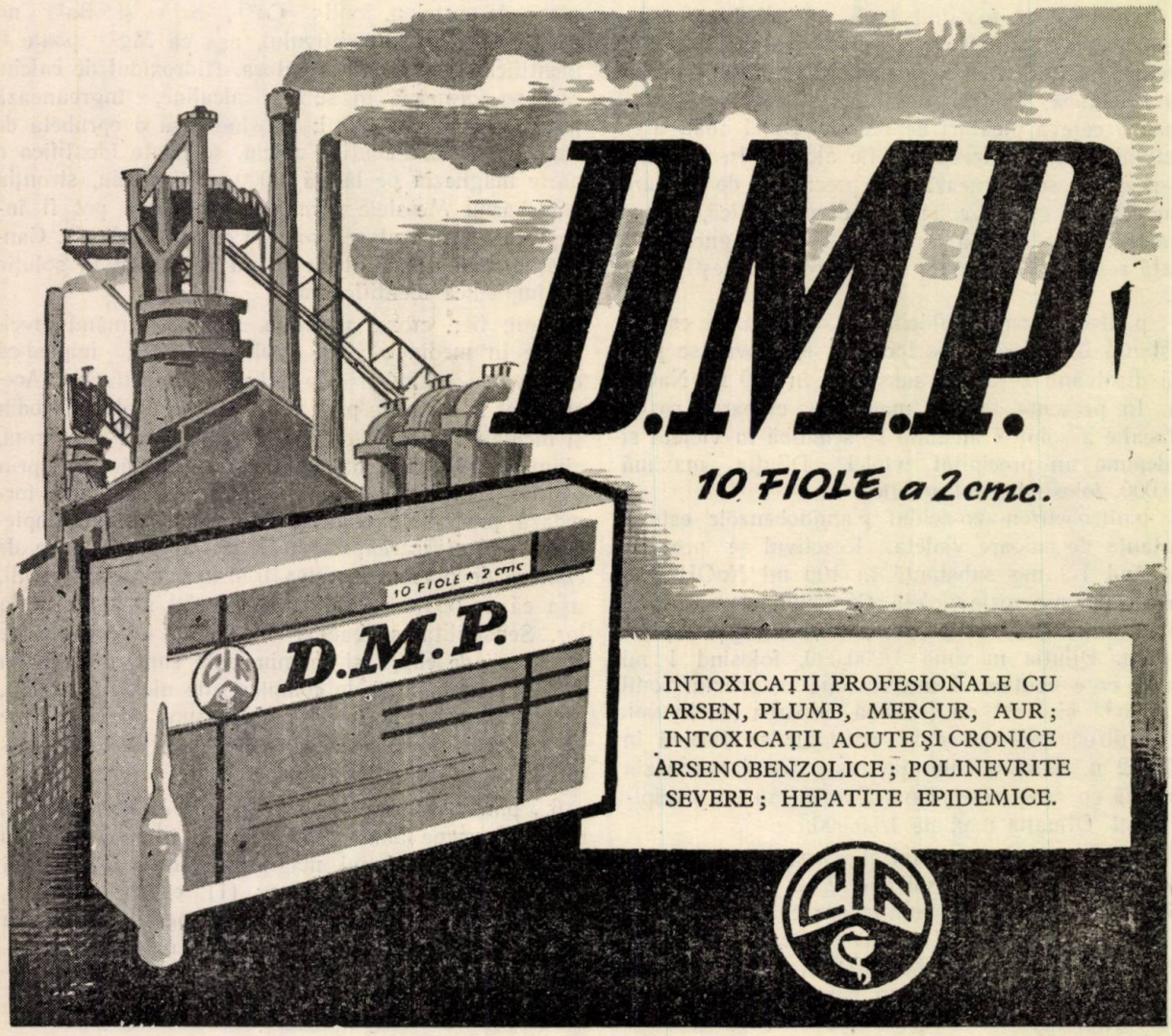
BIBLIOGRAFIE

1. *Culberg L. M.:* Organiceschie reactivî v analiticescoi himii, p. 120, 1950, Moscova.

2. *Pocinoc:* Jurnal analiticescoi himii, vol IV, p. 244, 1949.

3. *Weisselberg:* Disertation Wien, v. Feigl, Tüpfelanalyse, 1931, p. 245—247.

(Laboratorul de Chimie Anorganică; Facultatea de Farmacie, Bucureşti)



INSTITUTUL DE CERCETĂRI FARMACEUTICE

Fişe tehnice elaborate de Secţia Galenică

POŢIUNI CU ADRENALINĂ IN MEDIU ALCALIN

De multe ori se prescriu poţiuni cu adrenalină şi diferite substanţe alcaline. De exemplu:

Rp.	Clorură de calciu	6 g
	Tiosulfat de sodiu	10 g
	Soluţie adrenalină 1‰ . .	X pic
	Diuretină	4 g
	Bromură de sodiu	2 g
	Apă distilată	300 ml

Asocierea acestor substanţe duce la îngălbenirea soluţiei şi totodată, la formarea unui precipitat alb, abundent.

Aceste modificări se explică astfel:

— Adrenalina, în prezenţa diuretinei — care în soluţie apoasă are o reacţie alcalină, — se descompune.

— Diuretina, în prezenţa clorurii de calciu, formează calciu-diuretină, substanţă greu solubilă în apă, care se depune.

Prescripţiile de acest fel nu se pot efectua ca atare, întrucât nu se realizează acţiunea terapeutică dorită.

Pentru a asigura eficacitatea tuturor ingredientelor din formulă, se vor prepara două soluţii în sticle separate şi anume:

1.	Soluţie adrenalină 1‰ . . .	X pic
	Clorură de calciu	6 g
	Bromură de sodiu	2 g
	Apă distilată	300 ml
	(Se va expedia în sticlă colorată)	
2.	Diuretină	4 g
	Tiosulfat de sodiu	10 g
	Apă distilată	300 ml

Modul de administrare rămâne cel stabilit de medic, luându-se din fiecare sticlă, la interval de 15 minute, doza prescrisă.

Observaţie. Pentru efectuarea acestei prescripţii în condiţiile de mai sus, se va cere avizul medicului.

INCOMPATIBILITĂŢI ALE SULFATIAZOLULUI (SOLUŢIE DIN FIOLE)

Rp.	Resorcină	1 g
	Clorhidrat de novocaină	0,50 g
	Acid boric	3 g
	Sulfatiazol (sau metilsulfatiazol) (5 cc 20% = 1 g)	1 fiolă
	Apă distilată	200 ml
D. S.	Pentru ochi	

Preparând medicamentul după formula de mai sus, se formează un precipitat abundent de sulfatiazol, rezultat din sulfatiazolul sodic ce se află în soluţia din fiolă.

Se ştie că sulfatiazolul este menţinut în soluţie sub formă de sare sodică la pH circa 10. In formula de mai sus, în prezenţa acidului boric, pH-ul scade la 5,5—6 şi sulfatiazolul precipită.

Pentru a înlătura acest neajuns, se va înlocui sulfatiazolul cu o cantitate egală de sulfanilamidă, aceasta fiind solubilă în proporţie de 1 la 200.

Trebue de remarcat însă şi incompatibilitatea de ordin fiziologic dintre novocaină şi sulfamide. *Compuşii având nucleul acidului paraminobenzoic* (printre care şi novocaina) *inhibă acţiunea sulfamidelor.*

De aceea, este necesar să se ceară avizul medicului pentru scoaterea novocainei din formulă şi înlocuirea ei cu cloretonă în proporţie de 0,25%.

Observaţie. Soluţia se va păstra ferită de lumină spre a evita oxidarea resorcinei.

PRESCRIPŢIE CU OXICIANURĂ DE MERCUR ŞI TIOSULFAT DE SODIU IN MEDIU ACID

Rp.	Oxicianură de mercur . . .	0,02 g
	Clorură de calciu	1 g
	Tiosulfat de sodiu	4 g
	Soluţie acid boric 3% . . .	300 ml
D. S.	Pentru spălături oculare	

După câteva ore dela preparare, soluţia de mai sus depune un precipitat fin, care se accentuează cu timpul, datorită descompunerii în mediul acid a oxicianurei de mercur şi tiosulfatului de sodiu.

Pentru înlăturarea acestui inconvenient, este nevoe să se schimbe pH-ul soluţiei spre uşor alcalin, prin tamponare.

Pentru aceasta, se adaugă un gram borax, aducându-se astfel soluţia la pH circa 7,5. Prescripţia devine:

Rp.	Oxicianură de mercur . . .	0,02 g
	Clorură de calciu	1 g
	Tiosulfat de sodiu	4 g
	Borax	1 g
	Soluţie acid boric	8/300 g

Se disolvă oxicianura de mercur în 30 ml apă distilată fierbinte şi se filtrează în sticla de expediat. Se disolvă separat, la cald, acidul boric şi boraxul în 220 ml apă distilată şi se filtrează peste

soluţia de oxicianură. Se disolvă apoi clorura de calciu şi tiosulfatul de sodiu în 50 ml apă distilată şi se filtrează peste primele două soluţii reunite.

Amestecul rămâne limpede.

EVITAREA INCOMPATIBILITĂŢII INTRE CITRATUL DE SODIU ŞI BROMURA DE STRONŢIU

Rp. Citrat de sodiu . . . . . 5 g
Bromură de stronţiu . . . 10 g
Sirop de scila . . . . . 50 g
Apă distilată . . . . . 200 ml

Efectuarea medicamentului după prescripţia medicală de mai sus întâmpină dificultăţi, din cauza incompatibilităţii dintre cele două săruri cu formarea unui precipitat abundent de citrat de stronţiu, insolubil în apă.

Se înlătură această dificultate, înlocuindu-se bromura de stronţiu cu bromura de sodiu. In formula prescrisă, cantitatea de 10 g bromură de stronţiu ($SrBr_2.6\ H_2O$ cu p.mol. 344,55) se înlocueşte cu 5,80 g bromură de sodiu (NaBr cu p.mol. 102,91).

Observaţie. **Inlocuirea se face cu avizul medicului.**

SUPOZITOARE CU D. D. T.

Intrucât medicii au început să prescrie supozitoare cu D.D.T., dăm mai jos câteva indicaţii asupra dozelor şi modului de preparare.

Literatura de specialitate prevede că D.D.T.-ul se poate întrebuinţa, în anumite concentraţii, la prepararea unor medicamente destinate uzului extern.

Supozitoarele se prepară după formula:

D. D. T. (diclordifeniltricloretan) . 0,03—0,05 g
Unt de cacao . . . . . 1 g
Lanolină . . . . . q.s.
pentru un supozitor

Se triturează bine substanţa cu puţină lanolină, se încorporează untul de cacao şi după omogenizare, massa se împarte în numărul de supozitoare prescris.

Experimentări biologice cu asemenea supozitoare au fost făcute în Institutul de Cercetări Farmaceutice, obţinându-se rezultate satisfăcătoare.

SUPOZITOARE CU IOD ŞI ICHTIOL

Rp. Iod . . . . . 0,07 g
Iodură de potasiu . . . 0,09 g
Pulvere de beladonă . . . . 0,03 g
Oxid de zinc . . . . . 0,02 g
Ichtiol . . . . . 0,08 g
Unt de cacao . . . . . 2 g
pentru un supozitor

Medicamentul preparat după această prescripţie se descompune, massa înegrindu-se puternic din cauza incompatibilităţii între ichtiol, iod şi ioduri, rezultat al unor reacţiuni de oxidare-reducere, modificări ce pot schimba acţiunea terapeutică a produsului.

Pentru a se evita acest neajuns, se procedează astfel:

Intr'un mojar, se disolvă iodul şi iodura de potasiu în câteva picături de apă. Se adaugă o cantitate mică de lanolină şi jumătate din cantitatea de unt de cacao pentru obţinerea massei. Se încorporează pe rând, pulverea de beladonă, oxidul de zinc şi restul de unt de cacao, triturând până la obţinerea unei masse omogene. Se adaugă ichtiolul, continuând triturarea până când massa capătă un aspect uniform, după care se fac supozitoarele.

Astfel executate, supozitoarele nu se conservă totuşi prea mult timp şi deaceea, ele trebue preparate numai pentru 3—4 zile.

UNGUENT CU OXID DE ZINC ŞI SOLUŢIE BUROW

Rp. Dermatol . . . . . 1 g
Talc . . . . . 3 g
Oxid de zinc . . . . . 3 g
Soluţie Burow . . . . . 5 ml
Vaselină albă . . . . . la 50 g

Datorită reacţiei ce are loc între componentele soluţiei Burow şi oxidul de zinc, se formează acetatul de zinc, cu acţiune diferită de a ingredientelor prescrise.

Pentru a împiedica această reacţie chimică, care modifică în parte acţiunea terapeutică a unguentului, se procedează în felul următor:

Se amestecă uniform cele 3 pulveri, se triturează întâi cu o cantitate egală de lanolină anhidră (7 g), apoi cu vaselină. (Din cantitatea de vaselină prescrisă se scad 7 g corespunzătoare lanolinei adăugate). La urmă se încorporează soluţia Burow, adăugată în mici porţiuni.

Prepararea unguentelor cu penicilină

Conf. PUŞCARU E., CONIVER L., POLOVRĂGEANU E.

Unguentele conţinând penicilină sub formă de sare de sodiu sau de calciu, încorporată într'o massă constituită din diverse ingrediente, sunt forme medicamentoase frecvent întrebuinţate în ultimul timp în terapeutică, dat fiind eficacitatea lor remarcabilă în anumite afecţiuni, mai ales dermice şi oftalmologice.

In literatura de specialitate sunt menţionate diferite formule privitoare la aceste unguente, care sunt însă mai mult sau mai puţin indicate, întrucât unele conţin anumite ingrediente, ce nu sunt în măsură să asigure conservarea în timp a unguentului de penicilină.

Pentru rezolvarea acestei probleme, Institutul de Cercetări Farmaceutice a luat în studiu prepararea unguentului cu penicilină pentru uz dermic şi oftalmologic.

In urma cercetărilor întreprinse, s'a obţinut un unguent cu penicilină a cărui activitate bacteriostatică a fost controlată în Laboratorul de Microbiologie al Institutului. Pe dealtă parte atestele clinice deosebit de bune obţinute, ne-au permis să trecem la prepararea semi-industrială a acestor unguente după formulele următoare:

Unguente pentru uz dermic :

a.	Penicilină crist.	100 000 U.I.
	Ol. parafini	10 g
	Vaselină albă neutră . .	40 g
b.	Penicilină crist.	100 000 U.I.
	Sulfatiazol	2 g
	Ol. parafini	10 g
	Vaselină albă neutră ad	100 g

Pentru asigurarea unei consistenţe potrivite, se poate folosi şi o anumită cantitate de ceară albă.

Unguente pentru uz oftalmologic:

Penicilină crist.	100 000 U.I.
Ol. parafini	10 g
Hidrarg. oxid. flav. . . .	1 g
Sulfatiazol	2 g
Vaselină albă neutră q.s. ad	100 g

Condiţiuni generale. Ingredientele utilizate la prepararea unguentelor trebuie să corespundă calitativ condiţiunilor tehnice prevăzute de farmacopei sau tratate, întrebuinţându-se penicilină termostabilă şi de preferat sarea de calciu, care este mai puţin higroscopică şi mai puţin iritantă pentru ţesuturi, de cât sarea de sodiu.

Se poate întrebuinţa şi penicilină termostabilă cu termen de eficacitate expirat, în care caz însă, este necesar controlul activităţii ei bacteriostatice, mărindu-se cantitatea de penicilină luată în lucru, pentru a obţine concentraţia corespunzătoare unei peniciline de 100.000 U.I. neexpirată.

Pentru a evita inactivarea penicilinei în timpul operaţiunilor, este absolut necesar să se lucreze aseptic şi de aceea se va proceda la sterilizarea în etuvă la 170° timp de 30 minute, a vaselor, obiectelor, tifonului, tuburilor, etc. folosite în procesul tehnologic. Materialul care nu poate fi sterilizat la 170°, va fi sterilizat cu agenţi chimici. In încăperea în care se lucrează unguentele, trebuie să se ia deasemenea măsuri riguroase de asepsie.

Tuburile folosite trebuie să fie vernisate în interior, în conformitate cu condiţiunile prevăzute de normele respective, iar cele pentru unguentele oftalmologice vor avea şi capătul metalic efilat.

In prealabil, cantităţile necesare de vaselină topită, oleul de vaselină, şi eventual ceara, — dacă aceasta intră în formulă — se trec prin tifon, se sterilizează la etuvă la 140°—150°, timp de 30 minute iar sulfatiazolul se menţine la 100° timp de 24 ore, pentru îndepărtarea urmelor de apă.

Tehnica de lucru

Pulverea de penicilină se triturează cu oleul de vaselină până la omogenizare; urmele eventuale de penicilină din flacon se iau cu puţin oleu de vaselină; se adaugă apoi celelalte substanţe (componentele solide) deasemenea fin pulverizate, triturând continuu.

Se încorporează apoi treptat vaselina, adusă la consistenţă semi-fluidă prin răcire chiar în etuvă (37°). Se malaxează bine massa până la perfectă omogenizare, după care se trece imediat la umplerea tuburilor.

Este necesar ca întreaga operaţie să se facă repede, evitându-se astfel pe cât este posibil, încorporarea de aer în unguent.

Tuburile cu unguent, perfect închise, cu etichetă specificând conţinutul şi data expirării, se păstrează la loc uscat, la temperatură de 10°—15°.

Aşa cum arată şi literatura, se recomandă să nu se folosească nici aparatură metalică, nici ingredientele ce ar conţine grupul OH fenolic sau metale grele, acestea putând inactiva preparatul.

Deşi unele formule prevăd la prepararea unguentelor cu penicilină printre ingredientele folosite, substanţe de natură organică (lanolină anhidră, glicerină, etc.), noi considerăm că acestea pot contribui la inactivarea penicilinei, datorită atât naturii cât şi hidroscopicităţii lor.

Considerăm deasemenea nejustă folosirea apei, frecvent indicată în literatură.

Atunci când se prepară unguentele în canităţi mai mari, propunem să nu se depăşească necesarul pe 6 luni, timp considerat de noi ca limită pentru menţinerea activităţii optime a unguentelor cu penicilină.

La prepararea lor în farmacie, trebue să se ia deasemenea toate precauţiunile de asepsie, operaţiunile urmând a fi executate cât mai repede cu putinţă.

Procesul tehnologic de preparare a acestor unguente a fost transmis Direcţiei Industriei Medicamentului, arătându-se că este necesar să se treacă la prepararea industrială a acestor unguente, deoarece prin folosirea lor se reduce considerabil timpul de tratament sau spitalizare a unor anumite categorii de bolnavi.

Prepararea şi întrebuinţarea unguentului cu penicilină la care se asociază oxid galben de mercur şi sulfatiazol, pentru uz oftalmologic a fost studiată şi anterior, în 1947—48 de către Colectivul Dr. L. Coniver, dr. M. S. Miron şi dr. Buruiană, cu bune rezultate clinice (Medicina Română, Noembrie 1948).

Tipurile de unguente preparate la noi au fost urmărite în Laboratorul de Microbiologie al Institutului, timp de un an, în ceeace priveşte activitatea bacteriostatică şi bactericidă.

Datele obţinute au dus la concluzia că activitatea lor se menţine în bune condiţiuni timp de 6—8 luni.

(Institutul de cercetări Farmaceutice Bucureşti)

Obţinerea acidului stearic pur din stearina indigenă

MAIOROVICI C., DANCIU F. - Cluj

In afară de întrebuinţările sale tehnice, acidul stearic sub formă pură, constituie substanţa de bază pentru prepararea stearaţilor cu întrebuinţări farmaceutice.

Importanţa crescândă a acidului stearic pur, ne-a determinat să luăm în studiu, ca mijloc de obţinere a acestui produs, stearina indigenă.

Stearina din comerţ este un amestec de acizi graşi, în care predomină acidul palmitic, stearic şi oleic.

Pentru a ne da seama în ce măsură stearina indigenă corespunde scopurilor noastre, am determinat conţinutul ei în acid stearic după metoda Paquot. Autorul consideră stearina ca un amestec ternar de acid stearic, palmitic şi oleic, care are un indice de aciditate şi un indice de iod. Determinând practic aceşti indici şi introducând rezultatele într'un sistem de ecuaţii cu trei necunoscute, se poate calcula conţinutul procentual al celor trei acizi, în amestec.

Compoziţia stearinei indigene cu care am lucrat, conform rezultatelor obţinute prin această metodă, este următoarea:

Acid palmitic	57,12%
Acid stearic	30,58%
Acid oleic	12,23%

Deci, stearina indigenă are un conţinut de 30% acid stearic. Punctul de topire al stearinei este cuprins între 53°—58°.

Separarea acidului stearic din stearină se poate face prin mai multe metode:

1) Prin distilare fracţionată în vid

2) Prin precipitare fracţionată, asociată de cristalizare.

Ea constă în precipitarea acidului stearic din stearină cu acetat de magneziu. Operaţia se face în mediu alcoolic. Se descompune stearatul de magneziu rezultat cu acid clorhidric şi se cristalizează acidul stearic obţinut.

3) Prin precipitarea fracţionată a acidului stearic cu alcool, dintr'o soluţie de stearină în acetonă.

4) Prin esterificarea metalică a stearinei, separarea fracţionată a esterilor şi hidroliza stearatului de metil.

Interpretând critic metodele citate, am eliminat dintr'un început distilarea fracţionată întrucât duce, după afirmaţiile literaturii, la un acid stearic impur (80%).

Prin metode de precipitare cu acetat de magneziu se obţine un acid stearic pur, dar tehnica este greoaie şi de lungă durată.

Precipitarea acidului stearic prin alcool din soluţie acetonică dă rezultate bune, dar numai prin repetarea operaţiunilor.

Separarea fracţionată a esterilor este anevoiasă, deoarece esterii au puncte de fierbere foarte apropiate şi distilarea se face la presiune foarte scăzută.

Urmărind să simplificăm metodele de separare, am încercat cristalizarea fracţionată din diverşi solvenţi organici oprindu-ne la alcoolul metilic.

Metoda propusă de noi se bazează pe diferenţa de solubilitate dintre acizi, în alcool de 94,3° şi la temperatura de 0°.

Se ştie că 100 ml de alcool de 94,3° la 0°, disolvă 0,0996 g acid stearic şi 0,56 g acid palmitic.

Am stabilit următoarea tehnică, care constă din patru cristalizări repetate din alcool etilic.

Intr'un balon prevăzut cu refrigerent ascendent, se introduc 10 g stearină, care se disolvă în 300 ml alcool de 94,3° la temperatura de 60°, pe baia de apă. După disolvarea complectă se răceşte cu ghiaţă la 0°, când se prinde într'o massă cristalină. Se filtrează la vid şi se usucă la 30°. Operaţia se repetă încă de 3 ori. După prima cristalizare produsul obţinut are punctul de topire 60°, după a 2-a 62°, după a 3-a 66°, iar după a 4-a 69,8°.

Astfel am separat acidul stearic de acizii palmitic şi oleic. Alcoolul dela fiecare cristalizare se recuperează prin distilare. Tehnica dă un acid stearic pur cu punctul de topire 69,8°.

Randamentul este de 66% faţă de conţinutul în acid stearic al stearinei.

In acest mod, am reuşit să separăm din stearina indigenă un acid stearic pur, printr'o metodă simplă. Acest procedeu l-am utilizat la prepararea stearaţilor puri de zinc, aluminiu, magneziu, etc.

(Laboratorul de Chimie Farmaceutică; Facultatea de Farmacie, Cluj)

Despre substanţele noi hemostatice *)

BAGDY D.

Manualele de farmacologie şi farmacodinamie apărute în cursul deceniului trecut în limba maghiară, după ce descriu schematic procesul de coagulare, se ocupă de numeroase substanţe cu acţiune hemostatică, care diferă între ele, atât în ce priveşte compoziţia chimică cât şi modul lor de acţiune.

In „Medicamente şi Terapeutică", Issekutzi separă hemostaticele cu acţiune locală, de cele ce se administrează în hemoragii interne. In prima grupă, situează medicamentele astringente şi vazoconstrictoare, iar în a doua, descrie soluţii de electroliţi hipertonici ($NaCl$, $CaCl_2$), roşu de Congo, gelatina, pectina şi o serie de produse pe bază de trombokinaze cu extract de măduvă, extracte pulmonare, sau de hematii. Tot în această grupă vorbeşte de vitamina C administrată intravenos, în doze masive, mai cu seamă în cazurile de hemoragii carenţiale.

In manualele lor, Vamossy şi Mausfeld împart hemostaticele tot după acţiunea lor locală sau la distanţă. Ei arată şi importanţa vitaminei K în hemoragiile ce au ca bază anemiile hipoprotrombinice. După aceşti autori, produsele pe bază de trombokinază sunt le fel de bune, atât în aplicarea locală, cât şi intravenoasă. Autorii se asociază deasemenea părerii lui Stähelin, care recomandă gelatina ca remediul cel mai eficace în hemoragiile hemofilice.

Ediţia III-a din „Medicamente şi Terapeutică", pe lângă o scurtă schiţare din punct de vedere biochimic modern a procesului de coagulare, şi afară de prezentarea sistematică a produselor hemostatice cunoscute mai de mult, ne iniţiază în domeniul noilor substanţe active din acest punct de vedere, „Gelfoam", un burete — gelatină uscată, — care se rezoarbe în 4—6 săptămâni şi „Cellulosis" pe bază de oxiceluloză, care se rezoarbe deasemenea destul de bine.

Abia în ultima ediţie a Farmacologiei sale, Issekutzi trece în grupa hemostaticelor şi produsul final al coagulării, fibrina.

Din cele arătate mai sus, se vede destul de clar, că au apărut prea puţine lucrări în limba maghiară despre întrebuinţarea terapeutică a substanţelor coagulante active. Intrucât aceste produse deschid drumuri noi, am socotit necesar să ne ocupăm în mai mare măsură de principiile care stau la baza preparării lor şi de proprietăţile lor mai importante.

Această lucrare apare şi mai necesară, dacă ţinem seama, că avem pentru prima oară posibilitatea de a trece la o clasificare a unor substanţe heterogene, cuprinse în capitolul „Hemostatice".

In cele ce urmează, vom indica o schemă a procesului de coagulare normală, care ne va permtie să cunoaştem proprietăţile caracteristice ale substanţelor hemostatice, iar apoi, vom încerca să facem o clasificare a noilor hemostatice, ţinând seama de acţiunea lor în procesul de coagulare.

După teoria clasică, coagularea sângelui se petrece în două faze:

In faza de pregătire, protrombina, în prezenţa ionilor de calciu şi trombokinazei, rezultaţi din dezagregarea plachetelor sanguine, se transformă într'o enzină activă pentru procesul de coagulare, în trombină. In a doua fază, trombina transformă fibrinogenul, care este o albumină coagulabilă, prezentă în plasmă, în fibrină.

Rezultatele cercetărilor mai recente au arătat că, pentru activarea protrombinei pure, nu este suficientă prezenţa ionului de calciu şi a trombokinazei, întrucât, pentru un proces de coagulare normală mai este necesară prezenţa şi a unui alt factor. Aceasta este o albumină foarte labilă, necunoscută înainte, care se găseşte disolvată în plasmă şi care asigură formarea bruscă, autocatalitică a trombinei, substanţă care a căpătat diferite denumiri după autorii care s'au ocupat de ea. Importanţa acestui factor nou este deosebit de netă în hemofilie, unde deşi există trombocite, o concentraţie normală de calciu, fibrină şi fibrinogen, totuşi timpul de coagulare se prelungeşte anormal, tocmai din lipsa acestui factor nou.

In procesul de coagulare al sângelui, în afară de formarea trombinei (transformarea protrombinei în trombină) şi formarea fibrinei (transformarea fibrinogenului în fibrină), intră şi inactivarea trombinei şi procesul de formare a cheagului sanguin.

In reacţia sa împotriva sângerării, organismul utilizează aceste albumine în mod permanent şi nu recurge la alte substanţe astringente, constrictive sau nespecifice. Este evident că în terapeutică procedăm just, atunci când, administrând substanţe active imităm procesul fiziologic natural. Deşi acest lucru este logic, totuşi substanţele coagulante active n'au fost aplicate în terapie decât în ultimii ani. Cauza acestor întârzieri nu a fost necunoaşterea fenomenului, dar chimia albuminoidelor nu a putut pune la îndemâna industriei, rezultatul cercetărilor de laborator sub formă de procese tehnologice, decât în ultimul deceniu, iar pe de altă parte, realizarea tehnologică a acestor produse noi a întâmpinat multe greutăţi.

Trombina

Este o albumină net termostabilă, conţinând 4% hidrocarbonaţi. Se prepară din plasmă, cu oxalat sau citrat, printr'o serie de purificări. Produsul finit este o pulvere albă, liofilă, uşor solubilă în apă, cu greutate specifică mică, sensibilă faţă de acizi şi alcali. Sterilitatea trombinei se asigură chimic, iar eficacitatea sa este calculată în unităţi de coagulare raportate la miligramul de substanţă, fiind exprimată în unităţi Iowa. Printr'o unitate Iowa, se înţelege cantitatea de trombină care coagulează în 15 secunde 1 ml dintr'o soluţie standard de fibrinogen. Gerendás numeşte o unitate de coagulare cantitatea de trombină care coagulează într'un minut 1 ml de sânge cu oxalat, la temperatura camerii.

Stabilizarea produselor de trombină ca şi în ge-

*) Comunicarea Institutului de Cercetări Industriale Farmaceutice secţia III-a (Chimie Biologică)

neral a substanţelor proteinice, nu este o problemă uşoară. Trombina se stabilizează bine cu glicerină şi cu diferite sacharuri şi mai ales cu forma metilată a acestora, dar numai când aceste substanţe se utilizează în concentraţii foarte mari. Conservarea trombinei în asemenea soluţii nefiind practică, comercializarea sa se face sub formă de pulvere uscată în fiole, disolvarea efectuându-se numai în momentul întrebuinţării cu ajutorul solventului ce se găseşte în fiolă separată. Obţinerea trombinei uscate din soluţie nu se face prin metoda clasică (distilare în vid la 30° — 40°), ci se procedează la o deshidratare din starea congelată, sub vid avansat. Această metodă de uscare este mult superioară metodelor anterioare, asigurând substanţelor biologice, proprietăţile lor, neschimbate (pectine, hormoni, enzime, virusuri, etc.). Experienţele au arătat, că o răcire puternică şi rapidă la care se adaugă evaporarea apei la o temperatură mult sub punctul de coagulare, asigură condiţiile cele mai bune pentru conservarea proprietăţilor naturale ale acestor principii activi, iar umiditatea redusă permit o conservare fără pericol de descompunere.

Trombina se întrebuinţează exclusiv pentru hemostază locală şi, în ceeace priveşte eficacitatea, ea depăşeşte cu mult toate substanţele cunoscute până în prezent. Experienţele făcute pe animale au arătat, că introdusă parenteral produce efecte toxice secundare, a căror gravitate este în funcţie de cantitatea administrativă, semnalându-se dispariţia fibrinogenului din sânge, scăderea nivelului protrombinic şi formarea de trombină. Trombusul întins care formează vasele mari împiedică circulaţia, ceeace duce la moartea animalului.

Trombina administrată local, nu numai că nu provoacă niciun efect secundar dăunător, ci, după cercetările histologice, influenţează în bine, grăbind procesul de vindecare al plăgii.

Edsall, Cohn şi colaboratorii au preparat trombina din plasmă umană, prin fracţionare alcoolică. Încercările anterioare ale lui Seegers şi colaboratorii, precum şi ale cercetătorilor sovietici Parfentico şi Kudrjashov, sunt din punct de vedere practic, foarte valoroase.

Industria de medicamente se îndreaptă mai mult spre utilizarea sângelui de animale şi din numeroasele experienţe clinice rezultă că această materie primă este corespunzătoare.

Trombina ca hemostatic cu acţiune locală, este eficace în cele mai variate cazuri întâlnite în practica chirurgicală (urologie, oftalmologie, chirurgie, oto-rino-laringologie, TBC, etc.). In Republica Populară Ungară, în urma lucrărilor lui Gerendás şi Iaki, produsul a fost lansat sub numele de *Cytostat*, transformat apoi în *Trombofort*. Experienţa câştigată în urma administrării diferitelor produse de trombină, arată că eficacitatea medicamentului poate fi intensificată, iar folosirea lui mai economicoasă, prin utilizarea unui vehicul adecvat.

Intrebuinţarea trombinei în praf este anevoioasă şi nepractică, din cauza dispersării unei cantităţi mici de substanţă (10—100 mg) pe o suprafaţă mare, iar în soluţie, o parte din ea poate fi uşor spălată depe suprafaţa sângerândă, sub acţiunea presiunii sanguine. Utilizarea unui tampon nu-şi atinge scopul, deoarece după înlăturarea lui, coagulul recent format, poate fi lezat, provocând astfel hemoragie ulterioară.

Din vehiculele utilizate pentru administrarea trombinei, primul a fost *spuma de fibrină*, care este şi o substanţă activă-tip, deoarece organismul utilizează fibrină ca substanţă de structură, pentru formarea coagulului.

Producerea reţelei de fibrină nu este simplă. Extragerea reţelei de-a gata din cheagul de sânge este dificilă şi nepractică. Deaceea, chimia biologică a căutat un alt mijloc şi a rezolvat problema, preparând fibrinogenul în stare foarte pură din plasma sanguină şi apoi, prin spumarea soluţiei, întărirea şi uscarea, în condiţii speciale, a massei spongioase obţinem spuma de fibrină. Acest preparat imită foarte bine reţeaua coagulului natural. Uscarea se face şi aci în stare congelată.

Spuma de fibrină uscată este albă, fără luciu, uşor friabilă, cu structură spongioasă. Poate fi deasă şi tare, sau laxă şi moale, în funcţie de condiţiile de preparare. Prima formă este indicată la administrarea în cavităţi (panatumoral şi prostatic), iar a doua formă se utilizează pentru asigurarea hemostazei de suprafaţă (parenchimatoasă).

Spuma de fibrină este alcătuită din reţeaua bogată a fibrelor de fibrină, fibrele delimitând numeroase spaţii mari şi microscopice. Prin această structură, suprafaţa spumei de fibrină este foarte mare, ceiace îi asigură capacitatea de a absorbi o cantitate mare de lichid (soluţie de clorură de sodiu, apă distilată, sânge, plasmă), se umezeşte repede, devenind moale, flexibilă şi comprimabilă. Lichidul absorbit, poate fi uşor eliminat prin presare şi dacă o reînmuiem, îl absoarbe din nou. Spuma de fibrină este în măsură să absoarbă de 20—30 ori greutatea sa dintr'o soluţie de trombină în plasmă oxalată sau de sânge proaspăt. Poate fi sterilizată prin căldură uscată, păstrându-şi structura şi eficacitatea. Tratamentul termic îi modifică însă culoarea, devenind din albă, uşor alb-gălbuie. Concomitent cu spuma de fibrină se pot administra şi substanţe chimioterapice sau antibiotice.

Deoarece pentru depozitare trebuie asigurat un mediu uscat, lipsit complect de umezeală, se recomandă ca spuma de fibrină să se ambaleze în vase de aluminiu sau de sticlă cu capac de filet şi vată sterilizată.

Praful de fibrină

A fost propus de Láncos ca vehicul natural pentru trombină. Preparând praful de fibrină liofilă cu suprafaţă mare, Bagdy şi Gerendás au realizat posibilitatea practică a întrebuinţării lui. Praful de fibrină poate fi aplicat împreună cu trombina, chiar şi în cazurile de hemostază a câmpurilor operatorii acoperite sau greu accesibile. După cercetările făcute, amestecul de praf de fibrină cu praf de trombină, nu poate fi considerat ca un simplu amestec, căci fibrina adsoarbe trombina. Această adsorbţie este însă reversibilă, ceeace este foarte avantajos din punct de vedere practic, deoarece asigură un efect prelungit.

Praful de fibrină este un produs alb, voluminos, liofil, cu greutate specifică mică. Puterea de adsorbţie este foarte mare, aproape identică cu aceea a spumei

de fibrină. Se umectează repede cu soluția de clorură de sodiu, cu sângele și cu plasma. Aderă bine de suprafața sângerândă, formând un strat complex care influențează favorabil formarea coagulului. Sterilitatea produsului este asigurată prin căldură uscată. In R.P.U. se va prepara în curând pentru prima oară, un produs în care praful de fibrină va fi prezentat asociat cu pulverea de trombină. Avantajul unui astfel de produs constă în faptul că se găsesc asociați factori activi de coagulare în formă concentrată, ceeace simplifică administrarea. Asocierea celor două substanțe se face în proporție potrivită, astfel ca puterea de coagulare a trombinei să fie optimă și spre a fi prezentă concomitent și cantitatea necesară de praf de fibrină care asigură fixarea trombinei pe suprafața plăgii.

Din plasma umană, în acelaș timp cu prepararea proteinelor plasmatice (imuno-globuline, valbumine etc.) s'a preconizat și prepararea de produse de fibrină hemostatică. Deoarece fibrinogenul este prezent în plasma umană doar într'o proporție relativ mică, randamentul este scăzut și metoda de propagare este costisitoare. Așa se explică dece în unele state s'au început cercetări pentru obținerea de înlocuitoare mai ieftine, în loc să urmărească realizarea industrială de produse de fibrină.

In R.P.U. s'a demonstrat însă, că între fibrinogenul mamiferelor superioare (uman, bovin, ovin, porcin, equin) nu sunt diferențe imunologice însemnate, fibrinogenul neputând fi considerat ca specific rasei ci o heteroproteină; deaceea nu se poate aduce nici un argument serios împotriva utilizării produselor coagulante preparate din sângele acestor animale (de altfel utilizarea trombinei din plasmă bovină este astăzi acceptată de toată lumea). Astfel în R.P.U. s'a trecut la realizarea industrială a produselor hemostatice de fibrină în timp ce în străinătate, s'au lansat buretele de gelatină și celuloză oxidată (oxycel) produse ce înlocuesc fibrina și care nu sunt solubile în apă.

Buretele de gelatină

A fost pus în comerț în 1945, în urma cercetărilor lui Correl și Wise. In stare uscată se prezintă ca o massă spongioasă, neelastică, moale și albă. Poate fi tăiată în orice formă și dimensiune. Absoarbe bine lichidele, încât poate să sugă de 40—50 ori greutatea sa de sânge, respectiv apă destilată. Comprimat cu mâna, lichidul absorbit este eliminat, iar printr'o nouă înmuere îl suge din nou.

Produsul steril, pus în mușchiul animalelor de experiență, nu provoacă o reacție tisulară mai intensă decât aceea provocată de catgut. Se resoarbe în timp de 4—6 săptămâni. Nu prezintă proprietăți de antigen. Buretele de gelatină, ca și spuma sau pratul de fibrină, atenuează hemoragiile parenchimatoase (totuși mai slab decât fibrina); se poate ajunge însă la o hemostază mult mai rapidă, dacă se administrează concomitent cu trombina.

Oxycel

Kenion și colaboratorii săi, au constatat că, oxidând vata și tifonul cu ajutorul grupelor NO_2 și NO_3, unii radicali OH trec în radicali COOH, iar paralel cu această transformare, vata și tifonul devin celuloză rezorbabilă.

Prin stabilirea corectă a oxidării, se poate prepara un produs potrivit pentru practica clinică.

Vata și tifonul rezorbabil sunt de culoare albgălbue, având o umiditate ce variază între 5—10%. Se disolvă complect în soluții alcaline diluate.

Se păstrează 1—3 ani, culoarea brună indicând degradarea lor. Pe când vata și tifonul suportă bine tratamentul termic, celuloza rezorbabilă nu suportă nici autoclavarea nici tratarea cu căldură uscată, degradându-se rapid îndată ce temperatura trece de 80° C. Deaceea produsul se sterilizează în vapori de formalină. Puterea de resorbție este mult mai slabă decât a fibrinei și a buretelui de gelatină; nu absoarbe mai mult de 4—5 ori greutatea sa de apă sau de 6—7 ori de sânge. Efectul hemostatic este bun, însă prin aciditatea sa, inactivează trombina, din care motiv oxycelul trebue administrat singur.

Celuloza oxidată nu cauzează în general, iritații tisulare patologice și organismul nu capătă o hipersensibilitate față de ea. De obicei se resoarbe în 4—5 săptămâni, însă resorbția arată diferențe mari după diferitele părți ale organismului.

In caz că se întrebuințează cantități mai mari, în loc de închiderea plăgii se impune drenarea.

In urma desvoltării chimiei proteinelor, cercetările biochimice au îmbogățit tot mai mult teoria și practica terapeutică. Proteinele coagulo-active, trombina, fibrinogenul și fibrina, sunt incontestabil un progres însemnat în istoria hemostazei. Inlocuind produsele cunoscute mai de mult, nespecifice, indiferente asupra procesului de coagulare și deobicei dăunătoare pentru proteinele tisulare, aceste produse cu efect specific în procesul de coagulare, prezintă avantajii mari în practică. Reducând timpul hemostazei dela 5—10 minute, la câteva secunde, se diminuează riscul legat de intervențiile mari. In comparație cu produsele mai vechi, ele dau rezultate mult mai bune în chirurgia cerebrală, pulmonară, renală și hepatică și sunt valoroase și în intervențiile de transplantare și în alte ramuri ale chirurgiei. Utilizarea simultană a trombinei și fibrinei, este cea mai apropiată de procesul fiziologic și de aceea aceste substanțe stau în mod evident în fruntea substanțelor hemostatice.

Fibrina, grație structurii sale variabile și având în vedere și valoarea sa biologică în actul vindecării, se situează cu mult deasupra buretului de gelatină și oxycelului. După părerea noastră, utilizarea acestora nu este motivată decât atunci când trombina și fibrina nu ne stau la dispoziție.

Din caracterizarea de mai sus a substanțelor active hemostatice de care dispune medicina modernă, rezultă că la baza clasificării substanțelor heterogene cuprinse în grupa „hemostatică", trebue să stea însăși procesul de coagulare. Din acest punct de vedere, hemostaticele pot fi grupate în:

1) substanțe cu acțiune specifică și
2) substanțe cu acțiune nespecifică.

Vitamina K, trebue considerată ca un hemostatic specific, având acțiune asupra formării protrombinei. Deasemenea produsele cunoscute drept „kinase" influențează în mod specific echilibrul factorilor coagulanți, intensitatea efectului neputându-se însă com-

pana cu acela al trombinei. Pe când kinasa şi vitamina K au un efect indirect (în cazul vitaminei K intervin probabil şi alţi factori asupra formării coagulului), trombina provoacă direct staza prin transformarea fibrinogenului în fibrină.

Tot în grupa substanţelor hemostatice specifice, se încadrează şi diferite seruri animale, cari conţin, după Piro şi Balló, precum şi după Gerendás, trombină reactivabilă; în sfârşit tot aici se grupează şi substanţele enzimatice preparate din unele veninuri de şarpe (genul Bothrops).

Intre hemostaticele nespecifice, pot fi grupate medicamentele astringente, vaso-constrictoare, soluţiile saline hipertonice, ca şi roşu de congo, gelatina şi pectina.

Vitaminele C şi P, după datele cele mai recente, acţionează asupra endoteliului vascular. De aceea ele trebuesc trecute mai curând în grupul substanţelor cari acţionează asupra permeabilităţii, decât între hemostatice.

In ceeace priveşte preparatele hemostatice nespecifice, mai avem şi astăzi exemple de acest fel (Haemophobin este o soluţie izotonică de pectină purificată), dar nu există dubiu că viitorul este al substanţelor cu acţiune specifică de coagulare. Administrarea locală a acestora nu mai este astăzi o problemă, însă având în vedere că nu toate hemoragiile parenchimatoase au focare accesibile, rămâne mai departe deschisă problema localizării teritoriului de aplicare (stomac, intestine, etc.), iar pe de altă parte trebue încă studiată prepararea unei kinase bune, cu administrarea intravenoasă lipsită de pericol.

In R.P.U. s'a pus în consum încă de acum 3 ani trombina sub numele de „Trombofort". Este însă de remarcat că utilizarea sa este încă în stadiul iniţial, din cauza lipsei pe care o prezintă munca de lămurire, deşi produsul este cerut mult la export în ţările de democraţie populară. Industria ungară de medicamente, învingând greutăţile tehnice, va păşi încă în acest an, la fabricarea produselor de fibrină, spumă de fibrină şi fibrină-trombină. Tot în acest an va fi lansat şi un produs nespecific, buretele de gelatină, asociat cu penicilină.

Aceste produse noi, dovedesc desvoltarea modernă a industriei de medicamente din Republica Populară Ungară.

In româneşte de Tankó P.

Lucrările Ediţiei VII–a a Farmacopeei Republicei Populare Române

O problemă care s'a desbătut în şedinţele Comisiei Farmacopeei, a fost aceea a revizuirii sortimentului medicamentelor prevăzute în actuala Farmacopee (Ed. VI-a).

Multe din substanţele chimice, drogurile şi preparatele galenice pe care le prevede Ed. VI-a a Farmacopeei, au fost considerate ca ne mai fiind actuale pentru practică, propunându-se a fi scoase din noua Ediţie; pe de altă parte s'au propus a fi introduse în noua Ediţie a Farmacopeei o serie de noi medicamente intrate în ultimul an în practica medico-farmaceutică.

In dorinţa ca noua Ediţie, — astfel cum s'a spus şi în Nr. 1 al Revistei, — să răspundă nevoilor practicei, dar şi progresului terapeuticei, socotim util să supunem unei largi desbateri problema despre care am vorbit mai sus.

Publicăm aci Tabelele de medicamente de natură chimică, de origină vegetală şi de natură galenică, propuse a fi scoase din F.R. VI-a şi Tabelele de medicamente propuse a fi introduse in Farmacopeea R.P.R. Ed. VII-a.

Aşteptăm dela cititorii revistei, farmacişti şi medici, sugestii privitoare la această problemă; sugestiile se vor adresa „Institutului de Cercetări Farmaceutice, Calea Dorobanţi Nr. 39, Raionul Stalin, Bucureşti. — pentru Comisia Farmacopeei".

Medicamente de natură chimică scoase din Farmacopeea Română, Ed. VI-a

1) ACETYLUM PARAAMINOSALOLUM
2) ACIDUM FORMICICUM
3) ACIDUM OLEINICUM
4) AETHYLIUM ACETICUM
5) ANTIPYRINO-COFFEINUM CITRICUM
6) ARGENTUM VITELLINATUM
7) BENZOLUM
8) BISMUTUM OXYIODATUM SUBGALLICUM
9) BISMUTUM TRIBROMPHENYLICUM
10) BROMDIAETHYLACETYLCARBAMIDUM
11) CALCARIA CHLORATA
12) CALCIUM LACTOPHOSPHORICUM
13) CALCIUM PHOSPHORICUM MONOBASICUM
14) CAMPHORA MONOBROMATA
15) CARBO LIGNI
16) CHININUM AETHYL-CARBONICUM
17) CHININUM IODOBISMUTATUM
18) CHININUM VALERIANICUM
19) COFFEINUM NATRIUM SALICYLICUM
20) FERRUM CARBONICUM SACCHARATUM
21) FERRUM GLYCEROPHOSPHORICUM
22) FERRUM HYPOPHOSPHOROSUM
23) FERRUM LACTICUM
24) HYDRARGYRUM IODATUM FLAVUM
25) HYDRARGYRUM OXYDATUM RUBRUM
26) KALIUM FERROTARTARICUM
27) KALIUM SULFURATUM
28) MANGANUM HYPOPHOSPHOROSUM
29) METHYLACETANILIDUM
30) METHYLIUM PHENILCINCHONINICUM
31) NAPHTOLUM SALICYLICUM
32) NATRIUM ACETICUM
33) NATRIUM BISULFUROSUM
34) NATRIUM PHOSPHORICUM BIBASICUM SICCUM
35) PARALDEHYDUM
36) PHOSPHORUS
37) PHYSOSTIGMINUM SULFURICUM
38) STIBIUM SULFURATUM AURANTIACUM
39) STIBIUM SULFURATUM RUBRUM
40) SULFADIAZINUM
41) SULFAPYRIDINUM
42) TANNINUM DIACETYLATUM
43) THYMOLUM BIJODATUM
44) YOHIMBINUM CHLORHYDRICUM

Medicamente de natură galenică scoase din Farmacopeea Română, Ed. VI-a

1) ACETUM AROMATICUM
2) ACETUM SCILLAE
3) AMMONIUM VALERIANICUM SOLUTUM
4) AQUA ALBUMINOSA
5) AQUA FOENICULI
6) AQUA AURANTII FLORUM
7) AQUA CINNAMOMI
8) AQUA ROSAE
9) BALSAMUM FIORAVANTI (SPIRITUS BALSAMICUS)
10) BROMOFORMUM SOLUTUM
11) BACILLI
12) CALCIUM GLYCEROPHOSPHORICUM GRANULATUM
13) FERRUM CARBONICUM OXIDATUM
14) FERRUM CITRICUM AMMONIATUM
15) FERRUM OXYCHLORATUM SOLUTUM
16) HYDRARGYRUM BIIODATUM SOLUTUM PRO INJ.
17) INFUSUM SENNAE COMPOSITUM
18) LIMONODA CITRICA
19) LIMONADA LACTICA
20) LIMONADA PHOSPHORICA
21) LINIMENTUM SAPONATO-CAMPHORATUM
22) MEL DEPURATUM
23) MEL ROSATUM
24) OLEUM HYPERICI
25) OLEUM PHOSPHORATUM
26) OXYMEL SCILLAE
27) PEPTONUM IODATUM
28) PILULAE FERRI CARBONICI (BLAUDII)
29) PILULAE FERRI IODATI
30) POTIO TODDI
31) PULVIS EFFERVESCENS
32) SIRUPUS AURANTII FLORUM
33) SIRUPUS BALSAMI TOLUTANI
34) SIRUPUS HYDRARGYRI BIJODATI
35) SIRUPUS HYPOPHOSPHITUM COMP.

36) SIRUPUS IPECACUANHAE
37) SIRUPUS MANNAE
38) SIRUPUS MORPHINI
39) SIRUPUS RATANHIAE
40) SIRUPUS RHEI
41) SIRUPUS SCILLAE
42) SIRUPUS SENEGAE
43) SPIRITUS FORMICARUM
44) SPIRITUS JUNIPERI
45) SPIRITUS LAVANDULAE
46) SPIRITUS MELISSAE
47) STYRAX DEPURATUS
48) TINCTURA ALOES
49) TINCTURA BALSAMI TOLUTANI
50) TINCTURA BENZOES
51) TINCTURA BOLDO
52) TINCTURA CHINAE COMPOSITA
53) TINCTURA CINNAMOMI
54) TINCTURA COCAE
55) TINCTURA COLAE
56) TINCTURA COLOMBO
57) TINCTURA CONDURANGO
58) TINCTURA CROCI
59) TINCTURA HAMAMELIDIS
60) TINCTURA HYDRASTIS
61) TINCTURA IPECACUANHAE
62) TINCTURA JALAPAE COMPOSITA
63) TINCTURA OPII BENZOICA
64) TINCTURA OPII CROCATA
65) TINCTURA QUILLAJAE
66) TINCTURA RATANHIAE
67) TINCTURA RHEI
68) TINCTURA SABADILLAE
69) TINCTURA VIBURNI
70) UNGUENTUM ALBUM
71) UNGUENTUM ARGENTI COLLOIDALIS
72) UNGUENTUM BELLADONNAE
73) UNGUENTUM HYDRARGYRI CUM BELLADONNAE
74) UNGUENTUM HYDRARGYRI FORTIUS
75) UNGUENTUM KALII IODATI CUM IODO
76) UNGUENTUM POPULI
77) UNGUENTUM SIMPLEX
78) VINA MEDICINALIA
79) VINUM CHINAE

Medicamente de natură vegetală scoase din Farmacopeea Română, Ed. VI-a

1) AMYGDALAE
2) BENZOE
3) CARRAGEEN
4) CORTEX CONDURANGO
5) CORTEX QUILLAJAE
6) CORTEX RHAMNI PURSHIANAE
7) ELEMI
8) FLORES CARYOPHYLLI
9) FLORES ROSARUM
10) FOLIA ADIANTHI
11) FOLIA JABORANDI
12) FOLIA ROSMARINI
13) FOLIA RUTHAE
14) FOLIA VISCI
15) FRUCTUS ANISI STELLATI
16) FRUCTUS COLOCYNTHIDIS
17) GALBANUM
18) GUMMI AMMONIACUM
19) GUMMI GUTAE
20) HERBA SABINAE
21) MASTIX
22) MEL
23) MYRRHA
24) OLEUM AMYGDALARUM
25) OLEUM MYRISTICAE AETHEREUM
26) OLEUM OLIVARUM
27) OLEUM ROSMARINI
28) OLEUM SANTALI
29) PIX CADI
30) PIX LITHANTRACIS
31) PODOPHYLLINUM
32) RADIX COLOMBO
33) RADIX RATANHIAE
34) RADIX SARSAPARILLAE
35) RADIX SENEGAE
36) RHIZOMA ZEDOARIAE
37) SEMEN SABADILLAE
38) STYRAX
39) TEREBENTHINA LARICIS

Medicamente de natură chimică introduse în Farmacopeea R.P.R., Ed. VII-a

1) ACETYLCHOLINUM CHLORATUM
2) ACIDUM AMINO ACETICUM
3) ACIDUM P-AMINOBENZOICUM
4) ACIDUM P-AMINOSALICYLICUM
5) ACIDUM DEHYDROCHOLICUM
6) ACIDUM DEHYDROCHOLICUM GLUTAMICUM
7) ACONITINUM
8) ARSENOBENZOLICI
10) ALUMEN AMMONIATUM
11) ALUMINIUM HYDROXIDATUM
12) ACRIHINUM
13) AMPHETAMINUM SULFURICUM
14) AQUA DESTILLATA PRO INJECTIONE
15) ARHECOLINUM HYDROBROMICUM
16) CARBAMIDUM
17) CARBONEUM TETRACHLORATUM
18) CHINIOFONUM
19) CHOLESTEROLUM
20) DIGITOSIDUM
21) DIJODOTYROSINUM
22) EUGENOLUM
23) FOLLICULINUM
24) FORMOSULFAMIDUM
25) HEPARINUM
26) HEXACHLORCICLOHEXANUM
27) HEXENALUM
28) HEXOESTROLUM
29) HEXYLRESORCINUM
30) HISTIDINUM
31) INSULINUM
32) MAGNESIUM HYPOSULFUROSUM
33) MAGNESIUM SALICYLICUM
34) MAGNESIUM STEARICUM
35) MARFANILUM
36) METHIONINUM
37) METHYL P-OXYBENZOICUM
38) METHYLNAPHTOCHINONUM
39) METHYLROSANILIN CHLORATUM
40) METHYLTHIOURACYLUM
METHYLENGLYCOLUM
41) NATRIUM P-AMINOSOLICYLICUM
42) NATRIUM DIPHENILHIDANTOINUM
43) NATRIUM FLUORATUM
44) NATRIUM MERCURESCEINUM
45) OLEUM HYDROGENATUM
46) OXYCHINOLINUM SULFONICUM
47) PENICILLINUM
48) PHENOLUM MONOCHLORATUM
49) PHENOTHIAZINUM
50) PHYTINUM
51) PROGESTERONUM
52) RUTINUM
53) STREPTOMYCINUM
54) STRICHNINUM NITRICUM
55) TEBEZONUM
56) TESTOSTERONUM
57) TOKOFERROLUM
58) TRICRESOLUM

Medicamente de natură galenică introduse în Farmacopeea R.P.R., Ed. VII-a

1) AQUA TILLIAE
2) COMPRIMATA FOLIORUM DIGITALIS
3) COMPRIMATA NATRII SALICYLICI CUM NATRIO BICARBONICI
4) EXTRACTUM CHINAE SICCUM
5) EXTRACTUM FRANGULAE SICCUM
6) EXTRACTUM GEI URBANI FLUIDUM
7) EXTRACTUM POLYGONII HYDROPIPERIS FLUIDUM
8) EXTRACTUM PRIMULAE FLUIDUM
9) EXTRACTUM VIBURNI OPULI FLUIDUM
10) EXTRACTUM TURIONIS PINI FLUIDUM
11) FILIXONA
12) PASTA ZINCI COMPOSITA
13) PHENOSALYLUM
14) SIRUPUS GEI URBANI
15) SIRUPUS PRIMULAE
16) SIRUPUS TURIONIS PINI
17) SOLUTIO BISMUTHI OLEOSA PRO INJECTIONE
18) SOLUTIO CAMPHORAE OLEOSA PRO INJECTIONE
19) SOLUTIO EPHEDRINI CHLORHYDRICI PRO INJECTIONE
20) SOLUTIO FOLLICULINI OLEOSA PRO INJECTIONE
21) SOLUTIO FOLLICULINI AQUOSA PRO INJECTIONE
22) SOLUTIO GELATINI PRO INJECTIONE
23) SOLUTIO HEXAMETHYLENTETRAMINI PRO INJECTIONE
24) SOLUTIO LOBELLINI PRO INJECTIONE
25) SOLUTIO NATRII THYOSULFURICI PRO INJECTIONE
26) SOLUTIO OMNOPONI PRO INJECTIONE
27) SOLUTIO SULFATHIAZOLI PRO INJECTIONE
28) SOLUTIO VITAMINI B_1 PRO INJECTIONE
29) SOLUTIO VITAMINI A + D_2
30) SUSPENSIO BISMUTHI SUBSALICYLICI PRO INJECTIONE
31) SPIRITUS SAPONATUS
32) TINCTURA ADONIDIS VERNALIS
33) TINCTURA CONVALLARIAE MAJALIS
34) TINCTURA CONVOLVULLI
35) TINCTURA GEI URBANI
36) TINCTURA MENTHAE PIPERITAE
37) TINCTURA POLYGONII HYDROPIPERIS
38) UNGUENTUM PENICILLINUM
39) UNGUENTUM SULFAMIDATUM

Medicamente de natură vegetală introduse în Farmacopeea R.P.R., Ed. VII-a

1) FOLIA VITIS IDAEI
2) FRUCTUS CYNOSBATHI
3) FRUCTUS RUBI IDAEI
4) HERBA ADONIDIS VERNALIS
5) HERBA BURSAE PASTORIS
6) HERBA CHELIDONII
7) HERBA CONVALLARIAE
8) HERBA POLYGONI HYDROPIPERIS
9) OLEUM CORIANDRI
10) OLEUM EUCALYPTI
11) OLEUM PINI SILVESTRIS
12) RADIX GEI
13) RADIX SAPONARIAE

★

Publicăm în continuare alte 2 monografii model, redactate de către Colectivul Medicamentelor Galenice.

Cititorii noştri sunt rugaţi a comunica sugestiile privitoare la aceste monografii Comisiei Farmacopeei din Institutul de Cercetări Farmaceutice.

SOLUTIO ATROPINI SULFURICI 0,1% PRO INJECTIONE

(Soluţie injectabilă de sulfat de atropină 0,1%)

Atropinum sulfuricum . . . . 1 g.
Acidum chlorhydricum 0,1 n . 0,10 ml
Aqua q. s. ad. . . . . 1000 ml

Preparare. — Sulfatul de atropină se disolvă în 800 ml apă, se adaugă acidul clorhidric şi se completează cu apă la 1000 ml. Soluţia se filtrează şi se înfiolează.

Se sterilizează la 100° timp de 30 minute.

Proprietăţi. — Soluţie limpede, incoloră, pH= 4,0—4,5.

Reacţii de identificare. — 2 ml soluţie se evaporă într'o capsulă de porţelan, pe baia de apă. Reziduul uscat se umectează cu 2 picături acid nitric (R) şi se evaporă din nou la sicitate. Reziduul gălbui, la adăugare de 2 picături soluţie alcoolică de hidroxid de potasiu 0,5 n, se colorează în violet trecător.

1 ml soluţie, la adăugare de 1—2 picături clorură de bariu (R), dă un precipitat alb, insolubil în acizi.

Determinarea cantitativă. — 25 ml soluţie se titrează (microbiuretă) cu hidroxid de sodiu 0,1 n, până la coloraţie galbenă, indicator roşu de metil (I). Pentru neutralizarea acidului clorhidric liber se folosesc 0,22—0,25 ml hidroxid de sodiu 0,1 n. In soluţia de mai sus se adaugă un amestec neutralizat de 10 ml alcool, 10 ml cloroform şi 5 picături fenolftaleină (I) şi, sub agitare, se titrează cu hidroxid de sodiu 0,1 n, până la coloraţie roz.

1 ml hidroxid de sodiu 0,1 n corespunde la 0,0347 g sulfat de atropină.

Soluţia injectabilă trebue să conţină 0,097—0,103 g sulfat de atropină în 100 ml.

Conservare. — Separat. *(Venena).*

TINCTURA BELLADONNAE

(Tinctură de beladona)

Folia Belladonnae (V) . . . . . 100 g
Acidum chlorhydricum dilutum . 10 ml
Spiritus 70° . . . . . q. s.

Preparare. — Se prepară prin percolare 800 ml tinctură, după normele generale date în Capitolul „Tincturae". Se dozează alcaloizii şi se aduce, prin diluare cu alcool de 70°, la un conţinut de 0,03 g alcaloizi totali în 100 ml.

Proprietăţi. — Lichid limpede, brun-verzui, cu miros caracteristic, gust amar şi reacţie acidă.

Reacţii de identificare. — 5 ml tinctură se amestecă cu 3 picături acid clorhidric diluat şi se evaporă pe baia de apă. Reziduul se disolvă în 5 ml apă şi se filtrează. Filtratul, tratat cu 1 ml reactiv Mayer (R), dă imediat o tulbureală şi după câtva timp se formează un precipitat abundent floconos.

— 5 ml soluţie eterică filtrată, rezultată dela determinarea cantitativă, se evaporă într'o capsulă de porţelan pe baia de apă. Reziduul, controlat după

normele date în capitolul „Extractum belladonnae", trebue să dea reacţia atropinei.

Determinare cantitativă. — Conţinutul în alcool 62—67 la sută în volum.

— 50 ml tinctură se evaporă pe baia de apă până la cca. 5—6 ml. Se aduce într'o pâlnie de separare, se amestecă cu 100 ml eter, se adaugă amoniac până la reacţie net alcalină (hârtie de fenolftaleină) şi se agită puternic. Se lasă în repaus 2 ore, agitând din când în când; se decantează repede stratul eteric şi se filtrează prin vată, într'un cilindru gradat; 80 ml soluţie eterică (= 40 ml tinctură) se evaporă pe baia de apă şi se procedează apoi la determinarea cantitativă, după normele date în capitolul „Folia Belladonnae".

1 ml acid clorhidric 0,02 n corespunde la 0,005 8 g alcaloizi totali, exprimaţi în hiosciamină.

Conţinutul în alcaloizi trebue să fie de 0,027—0,033 g alcaloizi totali (exprimaţi în hiosciamină) în 100 ml.

Conservare. — In sticle bine închise, ferită de lumină, la loc răcoros şi separat. (Separanda).

Observaţie. — Se va reînoi în fiecare an.

Doze maxime. — Pentru odată . . . . . 1 ml.
Pentru 24 ore . . . . . 3 ml.

CONIVER L.

TEBEZON

Substanţă de sinteză, corespunzând formulei: $CH_3 — CONH_2 — CH_4\ CH = N\text{-}NH — CS\text{-}NH_2$ (acetil-p. amino-benzaldehidthiosemicarbazon), Tebezon are acţiune bacteriostatică, asupra bacilului Koch, atât in vitro cât şi in vivo. Eficacitatea sa este marcantă în deosebi în tuberculoza pulmonară infiltrativă, tuberculoza mucoaselor (laringiană, traheobronşică, infiltnativă, vezicală) şi cutanată, pleurezii tbc., peritonite, pericardite tbc., tuberculoza oculară şi genitală.

Produsul este contraindicat în cazuri de insuficienţă renală şi hepatică, anemii leucopenii.

Modul de întrebuinţare. Administrarea se va face în doze progresive până la realizarea dozei de întreţinere, care este de 2 mg/kg corp pe zi. Tratamentul durează 6—8 luni şi doza totală este de 20—25 g substanţă activă. La copii doza de întreţinere este de 1 mg/kg corp pe zi. In caz de fenomene de toxicitate (inapetenţă, turburări gastrointestinale, exanteme urticariene, anemii, etc.) se reduce doza administrată. Se va face săptămânal examenul urinei, hemograma V.S.H. şi o probă funcţional hepatică şi renală.

Prezentare. Flacoane cu 100 compr. a 0,0125 g substanţă activă.

D. M. P.

Soluţie apoasă, conţinând 10% natriu dimercaptopropilftalamidic.

Acţiunea farmodinamică este bazată pe prezenţa în molecula sa a celor două grupuri sulfhidrilice (SH). Datorită compoziţiei sale ditiolice, produsul deblochează aminoacizii celulari monotioli din complexul format de aceştia cu metalele grele, punându-i în libertate şi redându-i funcţiunile oxido-reductoare.

Cercetări recente au dovedit acţiunea favorabilă a acestui produs în polinevrite (restabilind echilibrul enzimatic care reglează funcţia normală a fibrei nervoase) cât şi în hepatitele epidemice, în cari manifestă o acţiune antinecrotică.

Indicaţiuni. Intoxicaţiuni cu metale grele, cu arsen; intoxicaţiuni acute şi cronice cu arsenobenzolice.

Polinevrite acute; hepatite epidemice.

Modul de întrebuinţare. Doza de administrat (intravenos sau intramuscular) este determinată de gradul intoxicaţiei. In general doza pentru o durată este de 3—5 mg/kg corp; se recomandă administrare concomitentă de Vitamina C (0,50 g pe zi)

Prezentare. Cutii a 10 fiole.

GLUTACID

Acidul glutamic este singurul acid aminat cunoscut direct oxidat şi asimiliat de către celulele nervoase. El este un stimulent al complexului de enzime, necesar producerii influxului nervos şi un regulator al concentraţiei ionice în ţesutul nervos. Eficacitatea terapeuticei cu acidul glutamic îşi găseşte aplicaţie în următoarele:

a) *Indicaţii severe.* Intârzieri mintale, oligofrenii grave (prin prematuraţie, factor rhesus, mixoedem, sau prin turburări metabolice), leziuni cerebrale degenerative (postencefalitice, post arteriosclerozâ cerebnală). Deasemenea este indicat în turburăriie mintale survenite în epilepsie.

b) *Indicaţii curente.* Dificultate în adaptarea şcolară, surmenaj intelectual, depresiuni psihice trecătoare, turburări ale memoriei la vârsta critică.

In indicaţii severe (a) se necesită un dozaj ridicat (12—24 g pe zi) şi un tratament prelungit. Rezultatele favorabile se traduc printr'o creştere a iniţiativei, mărire a atenţiei, iar la copil el influenţează favorabil creşterea. Rezultatele pot să nu devină vizibile decât după 3—4 luni de tratament şi după luna opta ele sunt mai puţin manifeste, dar se menţin la nivelul câştigat.

In indicaţiile curente (b) acidul glutamic constitue mijlocul cel mai eficace pentru a obţine o stimulare intelectuală în vederea unui efort momentan sau pentru a remedia o deficienţă trecătoare. In aceste cazuri posologia este mai moderată (3—8 g pe zi) şi numai timp de câteva săptămâni.

Produsul este bine tolerat şi micile incidente digestive (greaţă, arsuri) se evită prin administrarea produsului între mese sau la sfârşitul acestora. Fenomene discrete de excitare cerebrală cedează la asocierea cu sedative nervoase.

Prezentare. Cutii cu 100 compr. a 0,50 g acid glutamic.

VITAMINA B_1

Comprimate a 5 mg şi fiole a 10 mg, 25 mg şi 100 mg vitamină B_1 (tiamină clorhidrică).

Rolul vitaminei B_1 în metabolismul hidraţilor de carbon face indispensabilă această vitamină unei funcţiuni normale a sistemului neuro-muscular. Un deficit în Vitamină B_1 poate declanşa turburări ale metabolismului hidraţilor de carbon, cu acumulare de produşi intermediari ai degradării acestora (în deosebi acid piruvic) şi cari pot determina turburări nervoase şi musculare.

Indicaţiuni terapeutice.

Neurologie. Beri-beri, polinevrite alcoolice şi nicotince, polinevrite ale diabeticilor, paralizii post-dizenterice şi postpoliomielitice, turburări nervoase în anemia pernicioasă.

Medicina internă. Convalescenţă cu anorexie, nevroză intestinală, diabet zaharat (în timpul şi după tratamentul cu insulină); edeme, turburări cardiace şi circulatorii în urma hipo şi avitaminozei B_1, insuficienţe hepatice.

Ginecologie-obstetrică. Nevrite şi auto-intoxicaţiuni ale gravidelor, vomismente incoercibile, în timpul sarcinei şi alăptării.

Pediatrie. Auto-intoxicaţiuni ale sugarilor, turburări alimentare, spasmofilie.

Dermatologie. Zona.

Modul de întrebuinţare. In cazurile uşoare: 2—3 comprimate pe zi. In simptomele neuritice grave, cardiopatii etc. 5—100 mg de mai multe ori pe zi, subcutan, intramuscular, eventual chiar intravenos.

Prezentare. Tuburi cu 20 comprimate a 5 mg Vitamina B_1. Cutii cu 3 fiole de 1 cc a 10 mg sau 25 mg vit. B_1. Cutii cu 3 fiole de 2 cc a 100 mg Vitamina B_1.

PHYTOSEDOL

Sedativ şi calmant vegetal, preparat din extrase de plante indigene (melissă, tei, valeriană, etc.).

Modul de întrebuinţare: de 2—3 ori pe zi câte 20—30 picături seara la culcare, în puţină apă îndulcită.

Prezentare. Flacoane a 50 g.

RADU N.

PULVERE LAXATIV-PURGATIVĂ

Pulverea laxativ-purgativă este preparată din produse vegetale indigene şi înlocueşte cu succes pulverea de liquiritie compusă „Pulvis Liquiritiae Compositus" codificată în Fr. R. VI în a cărei compoziţie intră folia Sannae şi sulfur depuratum, droguri ce trebuesc procurate din import.

Din grupa purgativelor intestinului gros fac parte o serie de droguri bogate în emodine ce se găsesc în stare liberă sau sub formă glicozidică.

Printre acestea citäm folia Sennae (siminichie), rhizoma Rhei (reventul), Aloes (sabur), cortex Frangulae (cruşinul).

Dintre aceste produse vegetale este preferabil să se întrebuinţeze coaja de cruşin pentru motivul că arbustul Rhamnus frangula, dela care colectăm materia primă medicamentoasă, este destul de răspândit în ţara noastră şi posedă aceleaşi proprietăţi farmacodinamice asemănătoare materiilor prime de mai sus, dar care sunt importate.

In general pentru ca un laxativ sau purgativ să poată fi agreat şi deci utilizat, trebue să mai posede în afară de scopul pentru care a fost creat şi calitatea de a fi plăcut la gust, uşor de luat şi să nu producă colici.

De aceste cerinţe s'a avut în vedere la alcătuirea formulei de mai jos:

— *Cortex Frangulae*	*(coaje de cruşin)*
— *Folia Fraxini*	*(frunze de frasin)*
— *Radix Cichorii*	*(rădăcină de cicoare)*
— *Radix Liquiritiae*	*(rădăcină de lemn dulce)*
— *Fructus Foeniculi*	*(fructe de fenicul)*

Coaja de cruşin este ingredientul de bază al preparatului, face parte din grupa de purgative ale intestinului gros, deoarece principii activi (frangula-emodina) prezintă un tranzit normal la nivelul intestinului subţire şi numai ajuns în intestinul gros, declanşează un peristaltism moderat de eliminarea de scaune moi sau semi-lichide.

Acţiunea coajei de cruşin este sigură şi blândă, nu produce colici şi nu dă fenomene de obişnuinţă.

Ea este complectată cu aceea a frunzelor de frasin şi apoi cu a rădăcinii de cicoare care este indicată contra hipofuncţiunei digestive.

Deasemeni fructele de fenicul, în afară de efectul lor carminativ, corectează împreună cu rădăcina de lemn dulce, gustul celorlalte ingrediente.

Acest amestec de plante indigene, pulverizate, se recomandă ca laxativ şi purgativ, numai după excluderea cauzelor organice de constipaţie şi în formele nedureroase.

Modul de întrebuinţare:

Ca laxativ se ia 1—2 linguriţe seara la culcare, iar ca purgativ se iau 2—3 linguriţe, împreună cu apă sau ceai.

Doza se poate mări sau micşora, dela caz la caz.

Prin aceasta, preparatul de mai sus este uşor de luat, plăcut la gust, cu efecte blânde şi sigure.

TEODOSIU C.

BIBLIOGRAFIE. RECENZII

Prof. A. F. Gammerman: „Manual de Farmacognozie" Editura de Stat.

Traducerea în limba română de către Editura de Stat a „Manualului de Farmacognozie" al Prof. A. F. Gammerman, constitue o realizare preţioasă cu deosebire pentru disciplina noastră de farmacognozie, căreia îi dă posibilitatea de a rezolva cu succes problema pregătirii şi perfecţionării de cadre noi, pentru cunoaşterea plantelor şi organelor de plante, întrebuinţate tot mai mult în terapeutică.

Prof. A. F. Gammerman din Leningrad şi-a consacrat toată activitatea sa ştiinţifică rezolvării problemelor farmacognostice, ridicate în special în U.R.S.S. după Revoluţia din Octombrie. Manualul oglindeşte atât multiplele probleme legate de farmacognozie, cât şi rezultatele activităţii ştiinţifice a autorului, pentru rezolvarea lor, ceiace imprimă lucrării o reală valoare ştiinţifică şi didactică.

In acest manual autorul redă toate cercetările savanţilor ruşi şi sovietici în domeniul farmacognozei şi plantelor medicinale, arătând prin aceasta, nesecatul izvor de principii activi al produselor provenite din flora spontană a U.R.S.S.

Deasemenea, din această lucrare mai reiese importanţa pe care o dă autorul legăturii dintre teorie şi practică, punând accentul pe analiza farmacognostică, privită sub toate aspectele ei.

Manualul se caracterizează printr'o sistematizare judicioasă a materialului, cât şi prin claritatea expunerii lui.

Lucrarea cuprinde 3 părţi însoţite de o anexă.

In prima parte intitulată „Partea generală" autorul face un istoric al farmagnoziei din cele mai vechi timpuri până în zilele noastre, oprindu-se în special la Rusia, analizând critic situaţia dinainte de Revoluţia Socialistă din Octombrie şi scoţând în evidenţă creşterea continuă a cercetărilor în acest domeniu în perioada de după Revoluţie. După aceia, autorul trece la problema pregătirii produsului brut medicamentos, începând cu colectarea, uscarea şi prelucrările ulterioare până la obţinerea produsului în stare finită. Apoi dă lămuriri asupra conservării produsului brut medicamentos.

După aceste îndrumări, urmează partea doua, care ocupă locul cel mai important, „Partea specială".

Expunerea materialului în această parte este făcută ţinându-se seama de natura chimică a principiilor activi din organele plantelor folosite în terapeutică.

Metoda adoptată de Prof. A. F. Gammerman prezintă printre altele, avantajul că ţine mereu trează atenţia cititorului asupra corelaţiei dintre structura chimică şi acţiunea farmacodinamică a principiilor activi din produsele vegetale. Deasemenea această metodă dă posibilitate să se cunoască în orice moment produsele indigene capabile să înlocuiască produsele din import.

Urmând această sistematizare, autorul împarte întregul material în 15 capitole. Fiecare capitol începe cu consideraţiuni generale, după care urmează expunerea fiecărui produs în parte.

La descrierea produsului medicamentos, în afară de caracterele macroscopice, microscopice, reacţii, compoziţie chimică, şi întrebuinţări, autorul dă o importanţă deosebită descrierii plantei, răspândirii geografice, culturii, cât şi colectării speciei producătoare. Aproape fiecare produs este însoţit de o bibliografie şi un scurt istoric.

Partea treia a materialului în care se aprofundează cunoştinţele practice de fitochimie este consacrată examinării produsului brut medicamentos. Această parte are o deosebită valoare didactică şi prezintă după cum arată autorul, obiectul farmacognoziei practice. Scopul este identificarea, determinarea purităţii şi calităţii produsului.

Pentru aceasta, autorul recomandă ca necesare 4 feluri de analize:

Analiza macroscopică,
„ microscopică şi microchimică,
„ merceologică şi
„ chimică.

Fiecare analiză este explicată şi conţine indicaţii precise, verificate experimental.

Manualul se încheie cu o anexă care cuprinde tabele determinatoare pentru produsele vegetale, împărţite pe organe întregi, tăiate, sau sub formă de pulveri. Tabelele determinatoare sunt o completare a ultimei părţi a acestei lucrări, cuprinzând pe scurt caracteristicile de diferenţiere pentru fiecare produs studiat în partea specială.

Prezentarea fiecărei specii sau organ de plantă din cuprinsul manualului este însoţită de desene şi scheme.

Deşi Editura de Stat s'a străduit să traducă şi să prezinte acest manual în cele mai bune condiţiuni, totuşi s'au strecurat unele greşeli fie de text, fie în prezentarea formulelor chimice.

Suntem siguri că la o nouă ediţie, se vor lua toate măsurile, spre a se remedia şi aceste neajunsuri.

Constatăm că Manualul de Farmacognozie al Prof. A. F. Gammerman, este de un real folos atât învăţământului superior cât şi cercetătorilor noştri din acest domeniu, şi vine să umple un gol în literatura noastră de specialitate.

CIULEI I.

Reacţii şi metode pentru cercetarea substanţelor organice sub redacţia **Acad. S. S. Nametchin, Acad. M. Radionov** şi **prof. N. N. Melnicicov**, Moscova, 1952, 320 pag.

Volumul II are următorul cuprins:

1. — B. A. Arbuzov: Adiţionarea derivaţilor halogenaţi la olefine — Reacţia Butlerow-Eltecov.
2. — A. Terentiev şi A. N. Kost: Reacţii de cianetilare.
3. — E. Ivanovschi: Sulfonarea parafinelor şi a cicloparafinelor.
4. — A. P. Terentiev şi L. A. Kazitâna: Sulfonarea substanţelor organice cu trioxidul de sulf legat complex.

In primul articol, B. Arbuzov tratează despre reacţia de adiţionare a derivaţilor halogenaţi la olefine descoperită în 1877 de Eltecov, reacţie care fusese prevăzută de Butlerow şi care permite prepararea derivaţilor cloruraţi noi care pot servi pentru sinteza diferitelor substanţe organice. Eltecov a observat că prin acţiunea iodurei de metil asupra amilenului în prezenţa oxidului de plumb se formează tetrametiletilenă. Mai târziu, I. L. Kondacov a demonstrat că această reacţie are loc în două faze: întâi clorura de metil se adiţionează la dubla legătură apoi se elimină o moleculă de acid clorhidric.

$$(CH_3)_2C = CHCH_3 + CH_3I = (CH_3)_2CICH(CH_3)_2$$
$$(CH_3)_2CICH(CH_3)_2 = HCl + (CH_3)_2C = C(CH_3)_2$$

Se constată că această reacție e catalizată de clorura de zinc, clorură de aluminiu, peroxid de benzoil, peroxid de acetil.

Mai mulți cercetători dintre care Arbuzov, Pudovic, Karash și alții au studiat aceasta și au sintetizat atât produse de adiție halogenate cât și hidrocarburile nesaturate ce rezultă prin eliminarea unei molecule de acid clorhidric.

Autorul expune mecanismul de reacție în lumina teoriei electronice a valenței, dă câteva exemple de sinteză și citează 192 substanțe preparate după această metodă indicând și bibliografie.

In cel de al doilea articol A. Terentiev și A. N. Kost descriu reacția de cianetilare — introducerea unui radical beta-cianetil în molecula substanțelor organice—, reacție care se întrebuințează în industrie și în laborator pentru prepararea produselor intermediare necesare pentru sinteza substanțelor greu accesibile.

Astăzi cianetilarea se face prin acțiunea acrilnitrilului asupra substanțelor organice care au hidrogen activ în moleculă.

$$RH + CH_2CNCN \longrightarrow RCH_2CH_2CN$$

Adiționarea se face în două faze; în prima fază acrilnitrilul formează un produs intermediar instabil care apoi se transformă într'o substanță stabilă. Gruparea metilen, posedând o sarcină pozitivă, acrilnitriul poate să se adiționeze la substanțe ce au o pereche de electroni liberi — ca de exemplu amoniac — sau la un atom care are sarcini negative.

Nitrilii care se obțin fiind substanțe reactive, servesc pentru prepararea substanțelor folosite în diferite ramuri de industrie

De ex. metilamina adiționează două molecule de acrilnitril formând următorul produs:

$$CH_3NH_2 + 2\ CH_2 = CHCN = CH_4N(CH_2CH_2CH)_2$$

Acest produs prin acțiunea hidraților alcalini se transformă în N-metil-cian-piperidon substanța de plecare pentru prepararea alcaloidului arecolină.

Reacția de cianetilare se aplică și la prepararea plasmochinei și a altor preparate farmaceutice.

Acrilnitrilul reacționează cu alcolii, amide, heterociclii cu azot, nitroderivați, aldehide, cetone.

Acrilnitriul fiind un produs industrial, această reacție poate să aibă o largă întrebuințare.

In acest articol sunt descrise metode de preparare a acrilnitrilului în industrie și în laborator, se discută problema catalizatorilor necesari pentru reacție, se dau câteva exemple practice. Intr'un tabel sunt arătate 518 substanțe și e indicată numeroasă literatură.

In cel de al treilea articol, E. Ivanovschi tratează reacția de sulfo-clorurare a parafinelor și a cicloparafinelor. Astăzi aceasta se face în laborator și în industrie prin acțiunea unui amestec de sulf și de clor asupra hidrocarburilor sub acțiunea luminei sau în prezența catalizatorilor

$$RH + SO_2 + Cl_2 = RSO_2Cl + HCl$$

A. Iacubovici e de părere că aceasta e o reacție înlănțuită.

Sulfoclorurarea sub acțiunea luminei dă rezultate bune; autorul discută chestiunea surselor de lumină care după unii autori trebue să fie de lungime de undă 1800—3000 A° iar după alții 3800—7600 A°.

Sulfoclorurarea parafinelor se poate face și în întuneric, folosind drept catalizator peroxidul de benzil, lauril, etc. Instalațiile industriale pentru metoda catalitică sunt mai simple și mai ieftine iar după unele date din patente, produsele ce se obțin sunt mai pure decât cele obținute după metoda fotochimică.

Această metodă prezintă interes pentru industrie, fiindcă materiile prime sunt ieftine, bioxid de sulf, clor, hidrocarburile din petrol; produsele care se obțin au o largă întrebuințare.

Sulfoclorurile se transformă în sulfoacizi care servesc ca substituenți ai săpunului, se folosesc în industria textilelor. Din sulfocloruri se prepară detergenți, sulfamide, clorsulfamide, ele se folosesc în industria cauciucului.

In cel de al patrulea articol A. P. Terentiev și L. A. Kazitâna tratează despre sulfonarea substanțelor organice cu trioxidul de sulf legat complex. Articolul cuprinde următoarele capitole principale: sulfonare cu dioxantrioxid de sulf, piridină-SO_3, trialchilaminâ-SO_3; metoda de identificare a sulfoacizilor.

In aceste complexe trioxidul de sulf este legat labil, putând în anumite condițiuni să reacționeze cu substanțele organice.

Sulfonarea cu trioxidul de sulf din complex se folosește atunci când din cauza reacțiunilor secundare nu se pot aplica metodele obișnuite de sulfonare — acțiunea acidului sulfuric și a sulfoclorurilor.

De exemplu, după această metodă se prepară derivați sulfonici ai pirolului furanului, a olefinelor care nu au putut fi obținuți până la descoperirea acestei reacții.

In articol sunt date câteva exemple de sulfonare și sunt indicate 151 de substanțe preparate după această metodă care sunt cuprinse într'un tabel, completat de o bogată literatură.

Această carte se recomandă celor ce lucrează în institutele de cercetări, atât cât și celor ce doresc să-și adâncească cunoștințele de chimie organică.

Ar fi de dorit ca manualul să fie tradus în limba română.

CUCULESCU V.

REFERATE

Despre Tibonă şi încercări de reducere a toxicităţii produsului T. B. la noi în ţară

In ultimul timp în tratamentul tuberculozei se întrebuinţează preparatul numit tiosemicarbazona para acetylaminobenzaldehidei, prescurtat *Tibonă*, sintetizat în 1949 la Institutul Chimico-Farmaceutic „S. Ordjonikidze". Un preparat analog sintetizat de Institutul de Tuberculoză al Academiei Ştiinţelor Medicale a U.R.S.S.-ului a primit denumirea de *Tubină*.

Tibona se prezintă sub formă de pulvere cristalină de culoare galben-verzue, insolubilă în apă, alcool şi în solvenţii organici obişnuiţi. Se întrebuinţează în tratamentul tuberculozei sub formă de pulvere, tablete sau drageuri; deasemeni şi intrapleural sau local sub formă de diferite suspensii (în oleu, glicerină, ser fiziologic). Prin cercetări experimentale s'a stabilit activitatea acestui preparat în soluţii de la 1:5000 până la 1:200.000 împotriva bacilului tuberculozei.

Produsul a fost experimentat în clinici şi în secţiile Institutului de tuberculoză al Academiei de Ştiinţe Medicale a U.R.S.S., precum şi în filialele acestui institut.

Preparatul are efect terapeutic mai ales în tuberculoză extrapulmonară, de aceia tratamentul cu Tibonă este indicat în infiltratele incipiente, în ulcerele tuberculoase ale laringelui, în tuberculoza mucoasei gurii, a vezicei urinare, în tuberculoza intestinală şi a ganglionilor limfatici, a peritonitelor tuberculoase, mai ales în formele incipiente, deasemeni în empieme tuberculoase.

A fost observat un anumit efect (scăderea intoxicaţiei, resorbţia formelor congestive) în tratamentul cu Tibonă a infiltraţiei pulmonare incipiente, când întrebuinţarea altor preparate s'a dovedit fără efect.

A dat rezultate destul de bune şi în lupus tuberculos după o întrebuinţare îndelungată.

Dar Tiosemicarbazona are şi proprietăţi toxice care se observă chiar şi pentru doze mici (0.01 g).

In tratamentul cu acest preparat se observă: dureri de cap, greţuri, scăderea poftei de mâncare, dureri abdominale, dermatite, iar întrebuinţarea în doze masive poate determina o influenţă dăunătoare asupra măduvei osoase (agranulocitosă).

De aceea, o deosebită atenţie se acordă dozării exacte, individualizând strict întrebuinţarea preparatului.

Institutul de Tuberculoză al Academiei Ştiinţelor Medicale a U.R.S.S., indică următoarea schemă de întrebuinţare a Tibonei: pentru adulţi în prima săptămână de tratament, preparatul se prescrie intern sub formă de prafuri în doze de 0,01 — 0,025 g de două ori în 24 ore.

In lipsă de fenomene secundare în timpul celei de a 2-a şi a 3-a săptămâni doza unitară se măreşte până al 0,50 g dela a 4-a săptămână şi până la sfârşitul tratamentului se prescrie câte 0,1—0,15 g de două ori pe zi, care se recomandă a fi luate cu apă, ceai sau compot, în timpul mesei.

Tratamentul cu Tibonă al bolnavilor de tuberculoză laringiană şi tuberculoză intestinală durează 2 până la 4 luni.

Pentru tratamentul unui bolnav de tuberculoză este nevoe de 10 — 12 g de preparat. In timpul tratamentului cu Tibonă nu trebue să se prescrie preparate analgetice, barbiturice sau narcotice, deasemenea trebuesc evitate alimentele ce pot provoca diferite tulburări (reacţii alergice).

In tratamentul copiilor, Tibona se ia dimineaţa cu o mare precauţiune, iar la ivirea tulburărilor, trebue să se întrerupă tratamentul.

In tratamentul empiemelor tuberculoase se întrebuinţează o suspensie 1% de Tibonă spălând în prealabil cavitatea pleurală cu ser fiziologic. Suspensia sterilă de Tibonă pentru introducerea intrapleurală se prepară în modul următor: preparatul pulverizat se sterilizează în etuvă la 150° timp de 1 oră şi 30 minute. (sterilizare uscată). Pulverea sterilă se toarnă în apă, (oleu sau glicerină) în prealabil filtrată şi sterilizată şi se agită. Inainte de întrebuinţare suspensia de Tibonă trebue să fie bine agitată. Intra-pleural nu trebue să se introducă mai mult de 0,3 g în 30 ml de lichid

Pe baza observaţiilor clinice, se poate recomanda asocierea tratamentului cu Tibonă cu streptomicină şi PAS. la bolnavii cu forme evolutive de tuberculoză a laringelui, în care după cum se ştie, streptomicina nu dă totdeauna efectul dorit. In aceste cazuri se poate întrebuinţa Tibona şi PAS-ul, sau Tibona cu streptomicină.

In pneumoniile cazeoase, întrebuinţarea numai a streptomicinei sau PAS-ului deobicei nu dă rezultate pozitive, deaceea e mai recomandabil de a aplica tratamentul combinat cu Tibonă.

Cu toate că acest preparat este inferior streptomicinei şi chiar PAS-ului, totuşi efectul obţinut în localizările extra-pulmonare ale tuberculozei mai ales în tuberculoza laringelui pledează pentru recomandarea lui.

In anul 1950—1951 şi la noi în ţară Institutul de Cercetări Farmaceutice din Bucureşti a reuşit să fabrice semiindustrial tiosemicarbazona p.—acetilaminobenzaldehidei (T. B_1), pe bază de materii prime din ţară. Sinteza tiosemicarbazonei p-acetilaminobenzaldehidei a fost realizată în acelaşi timp de mai mulţi cercetători români, între care citâm: Prof. Neniţescu, Dr. Silberg, iar în ultimul timp O. Leoveanu. Marele inconvenient al tratamentului cu T B_1 constă în fenomenele toxice pe care le produce, ceeace obligă administrarea de doze foarte mici, progresive şi adeseori chiar la întreruperea tratamentului. Aceste constatări au pus problema reducerii toxicităţii preparatului care îndreptăţeşte cele mai mari speranţe în tratamentul tuberculozei. Pentru reducerea toxicităţii T. B-ului, s'a pornit dela ipoteza că bacilul tuberculozei are nevoe în desvoltarea sa în special de mezoinositol. vitamină din grupul B, care accelerează schimburile celulare. Este probabil, că între agentul patogen şi organismul uman gazdă intervine o concurenţă pentru această vitamină, ceeace duce la o slăbire a ultimului. Cum T B_1 între altele, atacă sistemul hematopoietic şi metabolismul glucidelor, s'a ajuns la concluzia că medicamentul ar deveni mult mai uşor tolerabil dacă s'ar asocia cu diverse vitamine din grupul B, cu factori antianemici sau cu biotine. Pe baza acestei ipoteze s'a asociat cu inosithexafosfat de calciu şi magneziu (hexafosfatfitină). Această substanţă destul de ieftină se fabrică în mod curent în cantităţi mari şi de calitate foarte bună de către industria noastră farmaceutică. Hexafosfatul prezintă în plus şi avantajul, că este un medicament mineralizator prin aportul de fosfor, calciu şi magneziu, în afară de mezoinozitol. Hexafosfatul a fost descoperit de savantul sovietic Paladin.

S'au preparat comprimate conţinând 12,5 mg T B_1 cu 0,25 g hexafosfat, iar amestecul a fost denumit hexazonă. Primele încercări clinice cu hexazonă s'au făcut în Sanatoriul T.B.C. Baloteşti.

S'a început tratamentul cu 12 mg substanţă pe zi, mărindu-se apoi progresiv doza, astfel că după 25—30 zile s'a ajuns la doză maximă administrată zilnic, cuprinsă între 160—220 mg. Cantitatea totală administrată unui bolnav a variat între 4—18 g. Leziunile pulmonare după tratament cu T B_1 sunt influenţate astfel: leziunile infiltrative se resorb. Formaţiunile cavitare recente sunt deasemenea bine influenţate, reducându-se apreciabil de volum. Leziunile tuberculoase vechi, cu pro-

cese cavitare organizate, se modifică printr'un proces mixt de resorbție și de organizare fibroasă. La procesele osoase, fistulizate, supurația scade treptat în cantitate și fistulele se închid. Leziunile genitale incipiente sunt bine influențate. Celelalte localizări: intestinale, laringiene, pleurale, sunt deasemenea bine influențate.

In ce privește variația greutății corporale, din 23 de bolnavi, unul singur a scăzut cu 2 kg, 8 au rămas staționar, iar 14 au crescut cu 1—7 kg.

Preparatul a fost bine tolerat și nu a fost în nici un caz nevoe să se întrerupă definitiv tratamentul din cauza unor turburări obiective. Modificările moderate survenite în tabloul sanguin și tradus printr'o scădere a numărului hematiilor și concomitent printr'o menținere sau chiar o ușoară creștere a cantității de hemoglobină, par a fi datorite unei inhibări a organelor hematopoietice.

In concluzie asocierea p-acetylaminobenzaldehid-tiosemicarbazonei (T B_1) cu hexafosfat în proporție de 1/20 pare a reduce fenomenele de intoleranță provocate de T B_1.

Incercările clinice vor continua pe scară foarte largă pentru a confirma primele constatări în care caz terapeutica antituberculoasă va avea la dispoziție un medicament de mare eficiență și bine tolerat. In același timp se va realiza o mare economie de streptomicină. Lucrările pentru reducerea toxicității T B_1, care sunt în curs sunt efectuate de către Colectivul Academiei R.P.R. „Chimie Farmaceutică", — în colaborare cu Institutul de Cercetări Farmaceutice.

VIDA N. — Timișoara

E 2159

KAT

FARMACIA

Institutul de Documentare Tehnică
BUCUREȘTI
ОБМЕН - CSERE
VYMENA - WYMIANA
TAUSCH - СМЕНА

Országos Műszaki
Könyvtár
TULAJDONA

3

1953

SEPTEMBRIE — OCTOMBRIE

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII

FARMACIA

COLEGIUL DE REDACŢIE

Prof. dr. IONESCU N. C. — redactor responsabil
Dr. CIOGOLEA GH. — redactor resp. adjunct
Farm. BAICU-HEGYESI GR. — secretar de redacţie

MEMBRII COLEGIULUI:

Farm. BANU M. (Baia Mare)
Farm. BUICULESCU M.
Farm. CONSTANTINESCU C.
Dr. CONSTANTINESCU D.
CORAVU J.
Farm. DIACONOVICI M. (Reşiţa)
HAVAS GH.
Farm. DAVIDSOHN P. (Iaşi)
Conf. dr. ICHIM C. (Iaşi)
Prof. dr. IOANID N.
Conf. dr. IONESCU P. S. (Cluj)
Prof. dr. MARTONFY I. (Tg.-Mureş)
Prof. dr. MAVRODIN AL.
Prof. dr. NICULESCU GH.
Dr. POLOVRĂGEANU I.
Dr. POPOVICI N.
Prof. dr. POPPER E. (Cluj)
Farm. SCHWEIGER A. (Timişoara)
Prof. dr. TEITEL A.

SUMAR

O NOUĂ ŞI SUBSTANŢIALĂ REDUCERE DE PREŢURI LA MEDICAMENTE

Pag.

BERALL H.: Controlul medicamentelor. . 3
STĂNESCU E.: Comisia Medicamentului . 5

LUCRĂRI ORIGINALE. CERCETĂRI EXPERIMENTALE

APREOTESEI C.: Principiul polarografului şi manipularea lui 8
CIOGOLEA GH., APREOTESEI C., CRĂCIUNESCU V.: Aplicarea metodei polarografice la dozarea medicamentelor cu bază de bismut 17
STERESCU M., DOBROVICI M.: Dozarea polarografică a Atophanului din soluţiuni pure şi a Atophanului din injecţii: Tophosanyl 21
PEROVICI C.: Folosirea electrodului de mercur picător cu înălţime uşor reglabilă 23
Prof. POPESCU GH. I., Prof. IOANID N., Conf. BORŞ GH., RUSSU C., ZVÂNCĂ EL., MARINESCU GH.: Cercetarea polarografică a repartiţiei plumbului în organele umane şi determinarea cantităţilor mortale 25
Prof. IONESCU N. C., POLOVRĂGEANU I.: Prepararea invertozei 29
Prof. PAPP C.-Iaşi: Contribuţiuni la studiul botanico-farmacognostic al rizomului şi rădăcinei de Geum urbanum L. 31
CIOGOLEA GH., TEODORESCU N., MORAIT GH.: Dozarea volumetrică a iodurii mercurice 35
Prof. POPPER E., POPA L.-Cluj: O nouă metodă gravimetrică rapidă pentru dozarea strichninei 37

Pag.

TEHNICĂ. INOVAŢII. SCHIMB DE EXPERIENŢĂ.

FIŞE TEHNICE ELABORATE DE SECŢIA GALENICĂ: Inlăturarea incompatibilităţii între soluţia de sulfatiazol din fiole şi substanţe cu reacţie acidă; Prepararea poţiunilor cu luminal şi cafeină; Prepararea unguentelor cu precipitat alb de mercur (sau azotat bazic de bismut), oxid de zinc şi glicerină 39
OPARI A., BRĂILEANU CL.: Indreptar pentru munca la receptură 40
* * * Ceaiul diuretic; Ecmolina . . 43
BERALL H.: Notă cu privire la identificarea papaverinei 43
IONESCU N. C: Cum poţi deveni inovator? 44
RACHBUCH M.: Să recâştigăm locul de fruntaşi în activitatea de educaţie sanitară 52

PROBLEME DE ORGANIZARE. ISTORIA FARMACIEI. FARMACOPEEA

Lucrările privitoare la noua ediţie a Farmacopeei R. P. R. (Ediţia VII-a) 54

MEDICAMENTELE NOASTRE

Anasept, Hipofizan, Placentid, Placentol, Fertonin, Ceai pentru gargară 56

ACTIVITATEA SOC. ŞTIINŢELOR MEDICALE. CONSFĂTUIRI, CONFERINŢE, CONGRESE.

Din activitatea Societăţii Ştiinţelor Medicale 57
Din activitatea Cercului de Referate al Institutului de Cercetări Farmaceutice din Bucureşti 60

BIBLIOGRAFIE. RECENZII. REFERATE.

3

EDITATĂ DE CENTRUL DE DOCUMENTARE MEDICALĂ

SEPTEMBRIE 1953 OCTOMBRIE

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОЕ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОНИЖЕНИЕ ЦЕН НА МЕДИКАМЕНТЫ

Стр.

БЕРАЛЛ Г.: Контроль медикаментов . . . 3

СТАНЕСКУ Е.: Комиссия по изучению медикаментов 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АПРЕОТЕСЕЙ К.: Принцип полярографа и работа с ним 8

ЧИОГОЛЕА Г., АПРЕОТЕСЕЙ К., КРЭЧУНЕСКУ В.: Применение полярографа при дозировке медикаментов с висмутовыми основаниями 17

СТЕРЕСКУ М., ДОБРОВИЧ М:: Полярографическая дозировка атофана в химически чистых растворах и атофана для впрыскиваний — тофосанила 21

ПЕРОВИЧ К.: Применение ртутного капельного электрода с легко регулируемым уровнем 23

ПОПЕСКУ Г. И., ИОАН Д Н., БОРШ Г., РУССУ К., ЗВАНК Е., МАРИНЕСКУ Г.: Полярографическое исследование распределения свинца в органах человека и оцределение смертельных доз . 25

ИОНЕСКУ Н. К., ПОЛОВРАЖЕАНУ И.: Приготовление инвестозы 29

ПАПП К. — Яссы: К вопросу об изучении с точки зрения ботаники и фармакогнозии стебля и корня растения Geum urbanum L. 31

ЧИОГОЛЕА Г., ТЕОДОРЕСКУ Н., МОРАИТ Г.: Об'емная дозировка иодистой ртути 35

ПОППЕР Е.. ПОПА Л. — Клуж: Новый быстрый гравиметрический метод дозировки стрихнина 37

Стр.

ТЕХНИКА. НОВАТОРСТВО. ОБМЕН ОПЫТОМ.

ТЕХНИЧЕСКИЕ КАРТОЧКИ, ПРЕДЛОЖЕННЫЕ ОТДЕЛОМ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Устранение несовместимести между растворами сульфатиозола в ампуллах и между препаратами обладающими кислой реакцией. Приготовление микстур содержащих люмимииал и коффсин. Приготовление мазей с белой осадочной ртутью (или же с азотно-кислым висмутом), с окисью цинка и с глицерином 39

ОПАРИ А., БРАИЛЕАНУ К.: Справочник по рецептурной работе 40

*** Мочегонные чаи. Экмолин 43

БЕРРАЛ Г.: Заметка в связи с идентификацией папаверина 43

ИОНЕСКУ Н. К.: Как можно стать новатором 44

РАККБУХ М.: Займем вновь передовое место в области санитарного просвещения 52

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ. ИСТОРИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА. ФАРМАКОПЕЯ.

Работы в связи з новым изданием фармакопеи Р.Н.Р. (Издание VII). 54

НАШИ МЕДИКАМЕНТЫ

Анасепт. Гипофизан. Плацентид. Плацентол. Фертонин. Чай для полоскания горла . 56

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ НАУК. СОВЕЩАНИЯ, КОНФЕРЕНЦИИ, КОНГРЕССЫ.

Из деятельности Общества медицинских наук 57

Из деятельности реферативного Кружка Бухарестского Института фармацевтических исследований 60

БИБЛИОГРАФИЯ РЕЦЕНЗИИ РЕФЕРАТЫ

Controlul medicamentelor

(Stadiul actual şi perspectivele de viitor în Republica Populară Română)

BERALL H.

In regimul nostru de democraţie populară, asigurarea unui medicament de bună calitate constituie una din principalele preocupări ale sectorului farmaceutic, în opoziţie cu regimul capitalist unde medicamentul reprezintă un simplu instrument de îmbogăţire al exploatatorilor.

Pentru obţinerea unui medicament de calitate superioară este necesar ca acesta să fie supus înainte de a fi dat în circulaţie unui control riguros ştiinţific, organizat pe întreaga filieră a fabricaţiei lui.

In problema controlului medicamentului, tehnicienii noştri folosesc bogata experienţă a Uniunii Sovietice, prima ţară din lume unde, medicamentul fiind un produs al Industriei de Stat, a fost posibilă organizarea şi aplicarea unui asemenea control, obţinându-se rezultate excepţional de bune.

In Republica Populară Română, controlul medicamentului este bine organizat în ceiace priveşte asigurarea calităţii produselor din import şi a celor provenite din industria indigenă, fiind însă rămasi în urmă în problema controlului medicamentului preparat în farmacie.

In rândurile acestui articol se va arăta stadiul actual de organizare al reţelei de control al medicamentului dela noi din ţară şi perspectivele de viitor.

In industrie, pe lângă fiecare fabrică de medicamente există un laborator de analiză şi control bine utilat, având cadre specializate, unde se analizează materia primă, produsele intermediare şi produsele finite.

Medicamentul în forma sa finită este analizat atât din punct de vedere *chimic.* cât şi din punct de vedere *biologic, toxicologic, bacteriologic* şi *clinic,* după caz.

Un rol important în efectuarea controlului medicamentului, dela materia primă până la produsul finit inclusiv, îl are Serviciul de Control Tehnic al Direcţiei Industriei Medicale, care este organizat după exemplul Uniunii Sovietice, independent de producţie, având organele sale repartizate în toate sectoarele producţiei ; acest serviciu are sarcina de a sesiza eventualele deficienţe ce s'ar ivi în timpul fabricaţiei şi de a lua măsuri imediate pentru eliminarea lor.

Pe lângă Direcţia Generală Farmaceutică funcţionează Laboratorul Central pentru Controlul Medicamentelor. Aci se analizează toate substanţele chimice, care intră în Baza Centrală Centrofarm, atât din import cât şi din producţia indigenă, cu toate că aceste produse au mai fost analizate odată la fabrica producătoare.

Analizele se efectuiază după Farmacopeea Română ed. VI-a, Farmacopeea U.R.S.S. ed. VIII-a, Stasurile (standarduri de Stat) în vigoare, sau când produsul nu este prevăzut în Farmacopee şi nu are nici Stas el este analizat după normele interne ale fabricilor producătoare.

Baza Centrală Centrofarm recepţionează medicamentul numai dacă este însoţit de un buletin de analiză corespunzător.

Depozitele Oficiilor Farmaceutice Regionale Centrofarm primesc medicamentele fie dela Baza Centrală Centrofarm, fie direct dela fabricile de medicamente, ele fiind analizate ori în laboratoarele proprii, — acolo unde există — ori în laboratoarele Sanepidurilor, Facultăţilor sau în alte laboratoare de Stat.

In ceiace priveşte antibioticele, controlul activităţii lor se face la Secţia de Microbiologie a Institutului de Cercetări Farmaceutice, iar preparatele arsenicale sau alte medicamente ce necesită control pe animale sunt analizate la Secţia de Control Biologic a Institutului de Cercetări Farmaceutice sau la Institutul de Seruri şi Vaccinuri Dr. Cantacuzino.

De asemenea în farmacii, pe lângă controlul medicamentului preparat în oficină, se efectuiază şi analize calitative la produsele primite din depozitul regional, în care scop au luat fiinţă într'o bună parte din unităţile farmaceutice, mesele de analiză.

Prin filiera arătată mai sus, se poate urmări cu eficienţă calitatea medicamentului pe tot traseul său, din momentul fabricării până ajunge în mâna consumatorului.

Dar problema calităţii medicamentului nu se rezumă numai la medicamentul importat sau cel furnizat de industria noastră, deoarece un număr important de medicamente se prepară în farmacie.

Medicamentul preparat în farmacie pe baza unei prescripţii medicale este cu totul deosebit din punct de vedere al controlului de medicamentul provenit din industrie. Conţinutul variat, cantitatea relativ mică, timpul destul de scurt al executării medicamentului nu permit decât în parte un control chimic calitativ şi cantitativ în condiţiile actuale de lucru din farmacie.

In vederea asigurării calităţii medicamentului manipulat în farmacii, în afara analizelor efectuate la mesele de analiză, au fost prelevate de către delegaţii Direcţiei Generale Farmaceutice şi de către farmaciştii şefi de regiune un important număr de probe de medicamente magistrale, galenice sau substanţe ca atare, aceste probe fiind înaintate pentru control la Laboratorul Central sau la Laboratoarele Regionale. Astfel în cursul anului 1952, numai inspectorii Direcţiei Generale Farmaceutice au ridicat un număr de 902 probe, cifră relativ mică însă faţă de numărul reţetelor executate.

Tot în cadrul controlului calităţii medicamentului din farmacie, au mai fost înfiinţate, aşa cum am arătat mai sus, mesele de analiză, care funcţionează într'un număr destul de important de unităţi de circuit deschis şi închis.

Pentru a pune la îndemâna tehnicienilor noţiunile de bază cu privire la mesele de analiză, Direcţia Generală Farmaceutică a tipărit şi remis fiecărei farmacii un instructaj asupra modului de organizare şi funcţionare a acestor mese, indicând materialele, reactivii şi ustensilele necesare pentru dotarea lor.

In acest instructaj s'a trasat sarcina responsabililor cu Mesele de analiză de a efectua controlul organoleptic şi identificarea prescrisă de Farmacopee la toate produsele medicamentoase primite în farmacie, înainte ca acestea să fie puse în consum.

Acest control este indispensabil pentru preîntâmpinarea accidentelor neprevăzute, cum ar fi de exemplu, o schimbare de etichetă, o pierdere a etichetei în timpul transportului, înlocuiri de substanţe dintr'o lipsă de atenţie, situaţii care pot duce la consecinţe foarte grave.

In activitatea Meselor de analiză se simte însă nevoia unui ajutor mai substanţial, atât în ceiace priveşte dotarea lor cu reactivii şi aparatura necesară, cât şi privitor la îndrumarea dela centru, prin furnizarea de metode de analiză uşor adaptabile.

In afara controlului calităţii medicamentului la Mesele de analiză, Decizia M.S. nr. 59299/950, prevede, după exemplul farmaciei sovietice, controlul profilactic. Această metodă de control care revine fie farmacistului şef de unitate fie responsabilului cu problema calităţii medicamentului constă în verificarea periodică a medicamentului efectuat în oficină, cu scopul prevenirii erorilor ce ar putea avea loc.

Prin acest control se urmăreşte dacă medicamentul corespunde din punct de vedere organoleptic, dacă este corect cântărit, dacă substanţele şi cantităţile corespund prescripţiei, dacă etichetarea este conformă, dacă diviziunea este exactă, dacă unguentele sunt omogene iar soluţiile perfect limpezi, etc.

Urmărirea calităţii medicamentului mai cuprinde însă o latură şi anume, aceia a valorii lui terapeutice.

Valoarea terapeutică a medicamentelor preparate în industrie este verificată de Comisia Medicamentului, forul autorizat şi competent din Ministerul Sănătăţii, care este constituită din cei mai buni specialişti. Cercetările serioase întreprinse de către această comisie atât în clinicile marilor noastre spitale cât şi în laborator asigură medicamentului o valoare terapeutică netă.

In acelaş timp, au fost înfiinţate pe bază de decizie ministerială pe lângă toate unităţile sanitare, (spitale, sanatorii, policlinici), colective pentru urmărirea calităţii medicamentului, care analizează în şedinţele bitrimestriale atât rezultatele pozitive cât şi deficienţele semnalate în urma administrării anumitor produse, sesizările fiind înaintate în mod documentat Direcţiei Generale Farmaceutice. Aci este locul să arătăm însă, că nu toţi medicii şi farmaciştii sunt conştienţi de rolul deosebit de important pe care îl are funcţionarea regulată a Comisei pentru urmărirea calităţii medicamentului, prin sprijinul activ ce-l poate aduce tinerii noastre Industrii de Medicamente, constatându-se astfel în unele unităţi sanitare un total dezinteres pentru această problemă.

★

Problemei organizării controlului medicamentului i se deschid în viitor perspective din ce în ce mai largi.

In primul rând se va da o desvoltare importantă Laboratorului Central pentru Controlul Medicamentului, care va trebui să cuprindă întreaga problemă a controlului, sub toate aspectele, adică posibilitatea de a efectua pe lângă controlul chimic şi fizico-chimic şi un control bacteriologic, biologic şi toxicologic.

In acelaş timp, Laboratorul Central va avea şi o serie de sarcini noi şi anume:

— Asigurarea controlului preparatelor galenice industriale şi a specialităţilor produse de fabricile Industriei Medicale;

— Asigurarea controlului la articolele igie-

nico-cosmetice, care se difuzează prin farmacii şi droguerii (săpun, pastă, etc.)

— Coordonarea şi îndrumarea tehnică a controlului analitic al medicamentului pe întreaga ţară, a laboratoarelor regionale, Cabinetelor şi Meselor de analiză, cu scopul de a creia o reţea de control analitic bine organizată şi bine orientată, de a creia legături ştiinţifice cu diferite instituţii, care să permită farmacistului dela Masa sau Cabinetul de Analiză să se documenteze în problemele tehnice ce se ivesc în activitatea lui.

Laboratorul Central va fi înzestrat cu aparatura şi utilajul cel mai modern, care va permite folosirea metodelor de control prin polarografie, fotocolorimetrie, fotometrie, cromatografie, refractometrie, potenţiometrie, metode precise şi indispensabile în analizele unde metodele chimice se dovedesc insuficiente.

In raport cu perspectivele de desvoltare ale Laboratorului Central, este evident că el va trebui întărit cu cadre tehnice de specialitate, bine pregătite, cu un înalt nivel ştiinţific.

In reţeaua de control a medicamentului la nivelul regiunii, se vor creia şi întări laboratoarele regionale şi cabinetele de analiză, care vor asigura controlul calităţii medicamentelor la recepţie în Oficiile Farmaceutice Regionale, precum şi a medicamentelor elaborate în unităţile farmaceutice ; deasemeni prin munca de îndrumare a Meselor de analiză, se va stabili o legătură ştiinţifică permanentă între farmaciştii din oficină şi cei din laborator, ajutându-i să-şi ridice nivelul ştiinţific la înălţimea sarcinilor actuale şi a face din Mesele de analiză unităţi puternice de control al medicamentelor la locul de executarea lor.

In acelaş timp, prin grija Partidului nostru de a se creia cadre specializate în toate domeniile de activitate, se vor organiza cursuri de specializare şi pentru farmaciştii analişti ce vor funcţiona în laboratoarele regionale şi cabinetele de analiză.

Realizările cuprinzătoare obţinute în domeniul controlului medicamentului cât şi largile prespective ce se deschid în viitor, oglindesc grija deosebită pe care Partidul şi Guvernul ţării noastre o acordă problemei calităţii medicamentului şi valorii sale terapeutice, în scopul de a pune la dispoziţia oamenilor muncii suferinzi, preparate din ce în ce mai bune.

Comisia Medicamentului

STĂNESCU E.

Dela 23 August 1944, în urma eliberării patriei noastre de către glorioasa Armată Sovietică, s'a înfăptuit la noi în ţară o serie de transformări ca rezultat al luptei clasei muncitoare, care, sub conducerea Partidului Muncitoresc Român, a lichidat vechea orânduire socială şi a instaurat regimul de democraţie populară.

In sectorul sănătăţii publice au avut loc transformări fundamentale. Ministerul Sănătăţii, dintr'un simplu organ birocratic-administrativ, biroul de plasare şi de căpătuire a oamenilor devotaţi trecutelor regimuri, s'a transformat într'un organ tehnic a cărui principală preocupare este ocrotirea sănătăţii celor ce muncesc.

„Statul poartă grijă de sănătatea publică prin înfiinţarea şi desvoltarea de servicii sanitare" — (Art. 26 din Constituţia R.P.R.).

Pentru introducerea de metode ştiinţifice în organizarea şi activitatea instituţiilor sanitare de orice fel, pentru organizarea activităţii ştiinţifice-medicale după principii socialiste şi pentru introducerea în practică a cuceririlor ştiinţei, s'a organizat în anul 1949 Sfatul Medical Ştiinţific al Ministerului Sănătăţii, alcătuit din reprezentanţi ai ştiinţei medicale, conducători ai Institutelor Academice şi ale Ministerului Sănătăţii şi reprezentanţi ai organelor de conducere din Ministerul Sănătăţii.

Sfatul Medical Ştiinţific al Ministerului Sănătăţii stimulează, îndrumează şi planifică activitatea tehnico-ştiinţifică în unităţile Ministerului, în cadrul planului de Stat, contribue la orientarea şi desvoltarea ştiinţei şi practicei medicale în spiritul dialecticei marxist-leniniste despre viaţă şi societate, a concepţiilor pavloviste şi miciuriniste, a metodelor curativo-profilactice, a combaterii concepţiilor pseudo-ştiinţifice în medicină şi biologie.

Din punct de vedere organizatoric, Sfatul Medical Ştiinţific activează prin comisii şi comitete, instituite pe probleme, care examinează diferitele aspecte teoretice şi practice ale problemelor respective, stabileşte cele mai potrivite norme de investigaţie clinică şi de laborator, de tratament şi de profilaxie şi urmăreşte punerea în aplicare a acestor norme.

Una din Comisiile Sfatului Medical Ştiinţific este „Comisia Medicamentului", forul autorizat al Ministerului Sănătăţii în problema medicamentului. Această Comisie are următoarele atribuţiuni :

— Stabileşte orientarea generală în materie de medicament şi autorizează medicamentele,

serurile şi vaccinurile care trebue să facă parte din arsenalul terapeutic al instituţiilor de interes sanitar.

— Apreciază şi urmăreşte valoarea terapeutică a medicamentelor, serurilor şi vaccinurilor, cât şi necesitatea experimentării lor în clinică şi laborator, avizând asupra utilizării lor în practica medicală.

— Indrumează şi coordonează cercetarea ştiinţifică, în materie de medicament, avizând asupra propunerilor de medicamente noi, schimbărilor de formule, derogărilor dela Farmacopee, norme interne.

— Organizează şi urmăreşte experimentarea clinică a medicamentelor noi.

„Comisia Medicamentului" este constituită din reprezentanţi ai institutelor ce au contingenţă cu problema medicamentului, reprezentanţi ai învăţământului farmaceutic şi medical, clinicieni din toate specialităţile, reprezentanţi ai Direcţiilor din Minister ce sunt interesate în problema medicamentului şi farmacişti din cele două reţele — circuitul închis şi deschis.

Pentru rezolvarea problemelor cu caracter special se alcătuesc colective de specialişti, iar pentru rezolvarea lucrărilor curente funcţionează un birou restrâns.

In materie de cercetare ştiinţifică în domeniul medicamentului, regimul capitalist ne-a lăsat o grea moştenire, ţara noastră fiind în trecut un simplu debuşeu al trusturilor străine, care au paralizat orice încercare de a se crea institute de cercetări şi laboratoare.

După lichidarea regimului burghezo-moşieresc din ţara noastră, Ministerul Sănătăţii, trecând la noua formă de organizare, a deschis drumul cercetării ştiinţifice în domeniul medicamentului, înfiinţând o serie de institute de cercetări şi laboratoare în cadrul diferitelor instituţii ce au contingenţă cu problema medicamentului (I.M.F.-uri, spitale, etc.).

Faţă de noile posibilităţi deschise cercetării ştiinţifice în ţara noastră, „Comisiei Medicamentului" i-a revenit sarcina de a se preocupa de îmbunătăţirea şi lărgirea arsenalului nostru terapeutic, de ridicarea lui la nivelul celor mai noi descoperiri în ştiinţă, precum şi de verificarea valorii lui din punct de vedere al activităţii şi din punct de vedere al calităţii.

Pentru aceasta, „Comisia Medicamentului" a trecut la centralizarea tuturor planurilor instituţiilor care se ocupă cu cercetarea ştiinţifică în domeniul medicamentului, la discutarea în spirit critic a propunerilor de medicamente noi, reţinând propunerile considerate ca prezentând interes pentru terapeutică, la planificarea medicamentelor noi în unităţile ce se ocupă cu cercetarea ştiinţifică pentru obţinerea în fază de laborator şi experimentare biologică. Experimentarea biologică este obligatorie pentru toate produsele care se realizează pentru prima dată în ţara noastră.

Rezultatele experimentării biologice sunt prezentate „Comisiei Medicamentului" împreună cu caracteristicile fizico-chimice ale produsului, indicaţiile terapeutice şi modul de administrare. După examinarea acestor date, dacă ele sunt considerate suficiente şi satisfăcătoare, se dispune experimentarea în clinicile de specialitate pe baza unui protocol stabilit de către un colectiv de specialişti în problema respectivă.

Rezultatele experimentărilor clinice sunt aduse în discuţia comisiei, care, în cazul unor rezultate bune, înaintează Conducerii Ministerului propunerea de trecere în producţie, iar în cazul unor rezultate negative sau numai parţial pozitive, respinge produsul sau face propuneri pentru îmbunătăţirea lui.

Pe linia urmăririi calităţii medicamentului, Comisia analizează şi reclamaţiile privitoare la produsele indigene şi avizează asupra măsurilor ce trebue luate, organizând verificarea clinică a medicamentelor reclamate, dacă este cazul.

In cei 3 ani dela constituire, „Comisia Medicamentului" a rezolvat problemele legate de sectorul de producţie şi sectorul de cercetare a medicamentului, cum au fost lucrări de revizuire şi adaptare a diferitelor substanţe medicamentoase, plantele medicinale şi produse specializate la cerinţele terapeuticei moderne şi la posibilităţile ţării noastre.

A urmărit şi sprijinit cercetările întreprinse în scopul obţinerii unor medicamente noi, cum sunt : Chloromicetina, Crysomicina, Pelentanul, Relaxilul, Myocaina, derivaţi de metoniu cu acţiune curarizantă, Pantocaina, dimercaptopropanolul, Tebezonul, glicocolul, acidul glutamic, Rutina, hidrazida acidului izonicotinic, Urombralul, acidul para-amino-benzoic, Digitozidul, difenilhidantoina, Complexul B, preparate de placentă şi altele, dintre care o parte au fost trecute în producţie, iar altele sunt în curs de experimentare în laboratoare şi clinici.

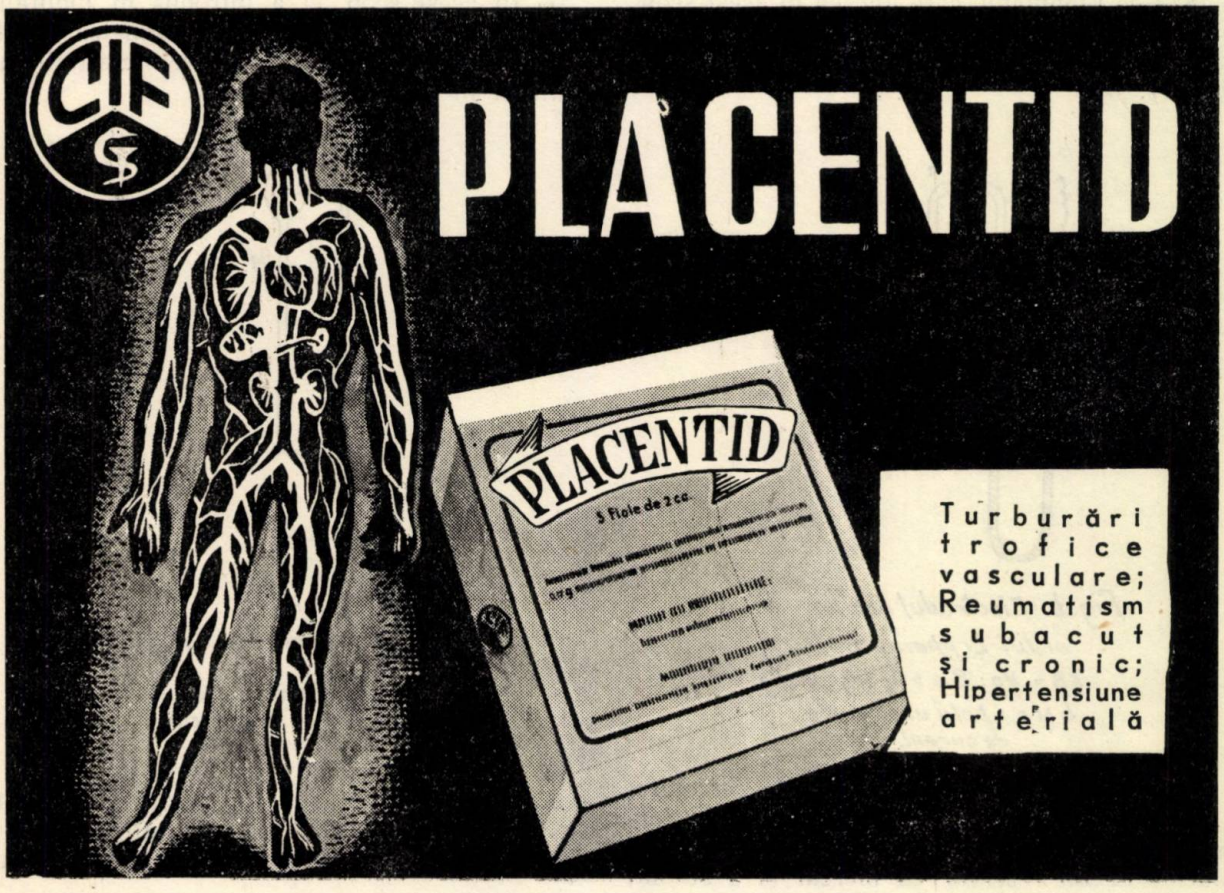
Axându-şi activitatea pe cerinţele construirii socialismului în ţara noastră, pe directivele Congresului al XIX-lea al P.C.U.S. şi directivele sesiunii ştiinţifice a Academiei R.P.R., „Comisia Medicamenului" îşi desvoltă activitatea an cu an, devenind un factor important în ansamblul organelor ştiinţifice ale Ministerului Sănătăţii.

Pentru ca activitatea Comisiei să fie cât mai cuprinzătoare şi cât mai eficientă este însă necesară participarea în măsură din ce în ce mai mare a cadrelor de pe teren, farmacişti şi medici.

Experienţa Uniunii Sovietice ne arată rolul foarte important pe care-l are forţa creatoare şi dinamismul cadrelor de pe teren.

Anii îndelungaţi de indiferenţă a farmaciştilor pentru cercetarea ştiinţifică şi pentru calitatea medicamentului trebue să fie înlocuiţi printr'o preocupare permanentă de îmbunătăţire a medicamentelor existente şi de îmbogăţire a sortimentului nostru terapeutic cu noi medicamente. Ingeniozitatea inepuizabilă a omului sovietic, rezultatele experienţei lui de 36 ani, au determinat şi în ţara noastră organizarea unei largi mişcări pentru realizarea de inovaţii şi descoperiri. Energia creatoare a farmaciştilor a şi început să se manifeste prin aplicarea de metode sovietice, prin perfecţionarea unor metode tehnice şi de laborator şi chiar prin propuneri de medicamente noi.

Activitatea farmaciştilor trebue sprijinită şi îndrumată pentru o cât mai largă desvoltare, care să conducă atât la ridicarea cadrelor noastre la un înalt nivel tehnic, cât şi la situarea arsenalului nostru terapeutic pe o treaptă ştiinţifică superioară.



CICLUL POLAROGRAFIC*)

Principiul polarografului şi manipularea lui

APREOTESEI C.

Polarografia, această metodă elegantă şi simplă de analiză calitativă şi cantitativă, s'a desvoltat ca o consecinţă a unei anomalii observate de Kŭcera, atunci când studia cu electrometrul său capilar, variaţiile tensiunei superficiale a picăturilor de mercur în funcţie de polarizare.

— Cercetarea variaţiunii tensiunii superficiale a mercurului cu polarizarea, a fost iniţiată în 1873 de Lippmann, care folosea în acest scop, meniscul format de mercur într'o capilară de sticlă, scufundată într'o soluţie de electrolit (fig. 1).

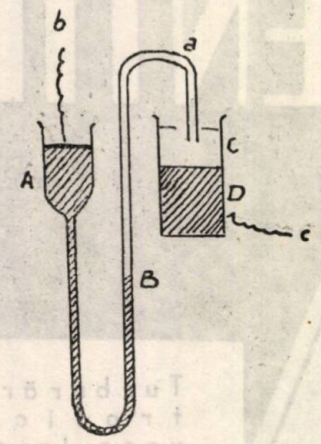


Fig. 1 Electrodul capilar al lui Lippmann
AB = Hg; Bo = H_2SO_4; D = Hg
b şi c = polii unei surse de curent.

— Kŭcera a modificat sistemul de cercetare. El a folosit de astădată un electrod picător format dintr'o capilară, legată printr'un tub de cauciuc de un rezervor cu mercur şi a studiat influenţa polarizării asupra picăturilor ce cad din capilară. Presiunea mercurului din rezervor determină căderea picăturilor (fig. 2).

— La reprezentarea grafică a acestui fenomen, Kŭcera a obţinut curbe deosebite de acelea stabilite de Lippmann; ele se caracterizau prin apariţia unei maxime de tensiune superficială, urmată de o scădere bruscă a acesteia (fig. 3).

— In 1918, Heyrovsky, căutând să explice această maximă secundară observată de Kŭcera, în special la soluţiile diluate de electroliţi, îşi propune să studieze, nu variaţiunea tensiunei superficiale în funcţie de polarizarea mercurului, ci chiar variaţia curentului în timpul electrolizei.

— In acest scop, el a introdus în montajul imaginat de Kŭcera un galvanometru foarte sensibil, care permitea urmărirea creşterii curentului în timpul electrolizei.

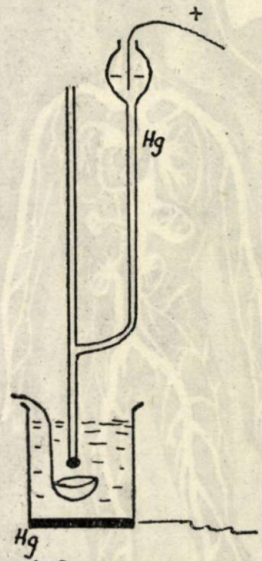


Fig 2. Electrodul cu picături de mercur al lui Kŭcera

— In cercetările sale, Heyrovsky a constatat că în soluţiile de electroliţi, curentul adus la electrozii celulei electrolitice, nu poate trece prin

*) Importanţa polarografiei ca metodă de analiză şi posibilităţile aplicării ei pe o scară din ce în ce mai întinsă la analiza medicamentelor, ne determină să publicăm un ciclu polarografic care cuprinde o serie de lucrări efectuate în laborator de farmaciştii noştri. Ciclul începe cu descrierea polarografului şi manipularea lui, deoarece „Călăuza polarografistului", unde se găsesc asemenea date, are o răspândire limitată.

soluţie decât atunci când a atins tensiunea minimă de descompunere a electrolitului. Din acest moment creşterea curentului are forma unei trepte limitată la partea superioară de un plafon. La acest curent legea lui Ohm nu se mai aplică.

— Reprezentarea grafică a acestui fenomen, creşterea curentului în funcţie de tensiune, formează aşa numita *curbă de curent-tensiune.*

— *Curbele de curent-tensiune* sunt caracterizate, deci, prin apariţia unei trepte a creşterii intensităţii curentului, care începe atunci când se atinge *tensiunea minimă de descompunere a electrolitului* şi este limitată de încetarea creşterii curentului atunci când insuficienţa ionilor în soluţie nu poate satisface capacitatea de consum a electrodului polarizabil.

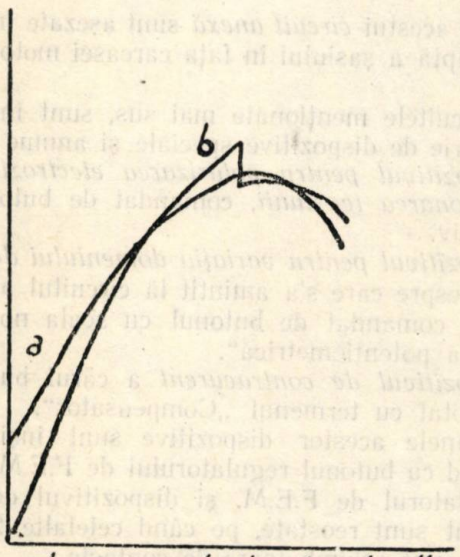


Fig 3. Variaţia tensiunii superficiale a mercurului cu polarizare
a. Curba obţinută de Lippmann
b. Curba obţinută de Küeers

— Variaţia intensităţii curentului sub această formă este legată de polarizarea iniţială şi ulterior de depolarizarea electrodului picător.

— Pentru urmărirea curbelor de curent-tensiune, Heyrovsky a imaginat un montaj (fig. 4) format dintr'un vas de electroliză, având pe fund un strat de mercur ce serveşte de electrod nepolarizabil, în care se introduce soluţiunea de cercetat. Electrodul polarizabil este format dintr'o capilară de sticlă legată de rezervorul cu mercur printr'un tub de cauciuc. — Presiunea mercurului din rezervor determină formarea picăturilor de mercur. Timpul de cădere a unei picături variază în general cu diametrul lumenului capilarei şi cu înălţimea coloanei de mercur, măsurată dela nivelul ei în rezervor până la vârful capilarei.

Tensiunea adusă la electrozii dispozitivului de electroliză este luată dela un fir potenţiometric lung de 1 m, la capetele căruia sunt legaţi polii unui acumulator de 2 sau 4 volţi.

— Un galvanometru sensibil cu oglindă, împreună cu *reducătorul lui de sensibilitate,* este înserat între electrodul picător şi un contact mobil, care alunecă pe firul potenţiometric asigurând o tensiune crescătoare în mod continuu şi regulat, între cei doi electrozi.

Fanta unei lămpi proectează pe oglinda galvanometrului un fascicol luminos, ce se reflectă pe o riglă gradată în milimetri, aşezată la distanţa de 1 m.

Curentul crescând în intensitate, răsuceşte

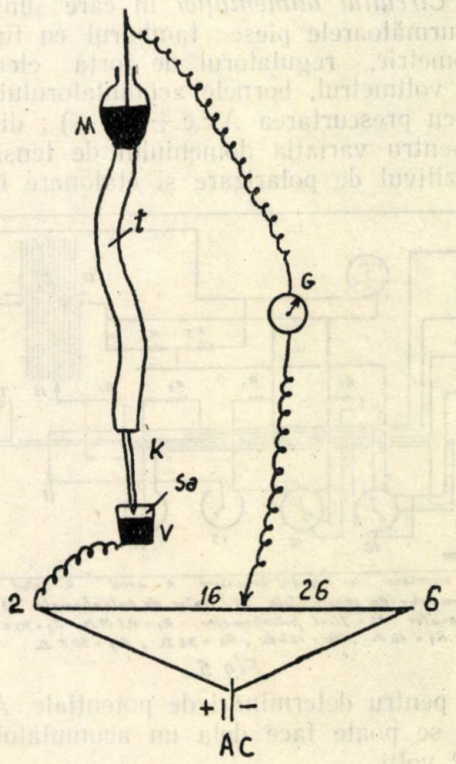


Fig. 4

bobina pe care e montată oglinda galvanometrului, iar fascicolul luminos reflectat de oglindă pe rigla gradată, este deviat.

— Dispozitivul acesta, deşi permitea observarea fenomenelor electrochimice produse în timpul electrolizei, avea multe desavantagii şi ele au fost îndepărtate la aparatul cu înregistrare automată, construit în 1925 de Heyrovsky şi Shikata, numit de aceştia *polarograf.*

Acest aparat se deosebeşte de primul montaj al lui Heyrovsky prin înlocuirea firului potenţiometric cu un *tambur potenţiometric Kohlrausch,* prin mişcarea automată a acestui tambur şi prin înregistrarea fotografică, a deviaţiei luminei proectate de oglinda galvanometrului, pe un *tambur fotografic.*

— Aparatele înregistratoare polarografice au

fost continuu modificate şi perfecţionate, pe măsura observaţiunilor făcute şi urmărind continuu adaptarea lor la studiul celor mai variate fenomene observate.

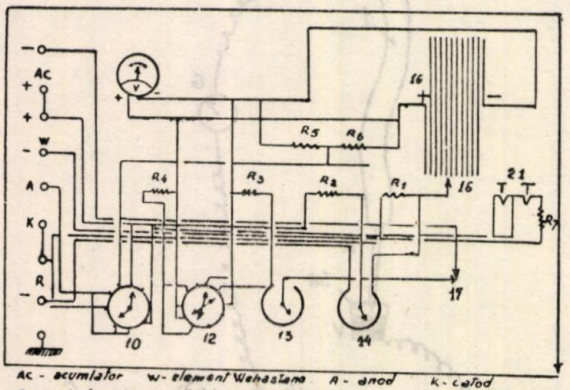
— Aparatul polarografic actual md. Heyrovsky 1949, este format dintr'un şasiu pe suprafaţa căruia se găsesc montate piesele, iar dedesubt se găsesc legăturile între piese, adică circuitele (fig. 5).

Odată cu descrierea circuitelor acestui aparat se va arăta şi piesele pe care le leagă.

— Pe schema de construcţie a aparatului se pot distinge următoarele circuite:

a) *Circuitul de reţea,* prin care se alimentează motorul, lampa galvanometrului şi lampa pentru abscise.

b) *Circuitul alimentaţiei* în care sunt conexate următoarele piese: tamburul cu firul potenţiometric, regulatorul de forţă electromotrice, voltmetrul, bornele acumulatorului (indicate cu prescurtarea A.c.c.+ şi —); dispozitivul pentru variaţia domeniului de tensiune şi dispozitivul de polarizare şi etalonare întrebuinţat pentru determinări de potenţiale. Alimentarea se poate face dela un acumulator de 4 sau 2 volţi.



AC - acumulator W - element Wehnelt A - anod K - catod
R - reductor de sensibilitate 21 - Tester de potentiometru 16 - Contact alunecător 26 - firul potentiometru $R_1 = 0{,}1$ MΩ $R_2 = 70$ KΩ R_3 şi $R_4 = 16$ Ω, $R_5 = 128$ Ω, $R_6 = 32$ Ω, $R_7 = 50$ KΩ

Fig 5

c) Circuitul este deschis şi închis de întrerupătorul din dreapta aparatului unde este notată prescurtarea A.c.c.

— *Circuitul electrolizei cuprinde:* porţiunea din tamburul potenţiometric cuprinsă între capătul 0 al firului de pe tambur şi contactul alunecător, galvanometrul cu reductorul de sensibilitate, electrodul picător, soluţia de electroliză şi electrodul nepolarizabil.

O parte din piesele acestui circuit se găsesc montate pe şasiu, iar altă parte ca: galvanometrul cu reductorul şi celula electrolitică, sunt separate.

Pentru conexarea pieselor separate, la cele depe şasiu, se găsesc în partea stângă a aparatului 4 borne şi anume: o bornă cu notaţia anod, la care se leagă electrodul nepolarizabil (anodul) al celulei electrolitice, o bornă cu notaţia catod la care se conexează electrodul capilar şi 2 borne indicate cu R., la care se leagă cele 2 borne ale reductorului notate tot cu R. Reductorul mai are 2 borne în dreptul cărora se găseşte litera G. prin care se fac legăturile cu galvanometrul.

In seria de borne ale aparatului se mai găsesc încă 3, care au următoarea întrebuinţare:

La borna dela capăt notată cu „semnul de massă", se face legătura cu pământul pentru scurgerea curenţilor de influenţă.

La celelalte 2, notate cu Weston, se poate lega o *pilă etalon Weston,* cu care se face etalonarea tensiunii la capetele firului potenţiometric precum şi alte determinări potenţiometrice.

— Aceste două borne, sunt capetele unui *circuit anexă,* care cuprinde: acumulatorul şi tamburul potenţiometric pe de o parte; pila Weston, galvanometrul şi firul potenţiometric între contactul mobil şi punctul 0, — pe de altă parte.

Tasterele acestui *circuit anexă* sunt aşezate în partea dreaptă a şasiului în faţa carcasei motorului.

Intre circuitele menţionate mai sus, sunt înserate o serie de dispozitive speciale şi anume:

a) *Dispozitivul pentru polarizarea electrozilor şi etalonarea tensiunii,* comandat de butonul respectiv.

b) *Dispozitivul pentru variaţia domeniului de tensiune,* despre care s'a amintit la circuitul alimentaţiei, comandat de butonul cu scala notată „sârmă potenţiometrică".

c) *Dispozitivul de contracurent* a cărui buton este notat cu termenul „Compensator".

— Butoanele acestor dispozitive sunt înşirate în rând cu butonul regulatorului de F.E.M.

— Regulatorul de F.E.M. şi dispozitivul de contracurent sunt reostate, pe când celelalte 2 dispozitive sunt schimbătoare de contacte.

— Curbele de curent tensiune sunt înregistrate pe tamburul fotografic, care este cuplat cu tamburul potenţiometric şi prin acesta cu motorul care le pune în mişcare.

— Tamburul fotografic se găseşte într'o cameră metalică detaşabilă, pe unde pătrunde fascicolul de lumină reflectat de oglinda galvanometrului.

In faţa observatorului, această cameră este prevăzută cu o fereastră mobilă, acoperită cu un geam din celuloid colorat în galben sau roşu. In interiorul camerei în faţa tamburului fotografic se găseşte o oglindă, a cărei poziţie se poate aranja după voie, care permite observarea mişcării fascicolului de lumină dealungul tamburului fotografic.

O lampă închisă într'o carcasă metalică prevăzută cu o fantă, aşezată în colţul din dreapta al acestei camere, se aprinde după fiecare rotaţie complectă a tamburului potenţiometric, trăgând pe polarogramă linii paralele echidistante numite abscise.

După natura fenomenelor pe care le produc, piesele polarografului se pot împărţi în 3 gru-

pe sau serii şi vom adopta această împărţire pentru sistematizarea descrierilor ulterioare.

Astfel distingem :

— O serie de piese care ajută la producerea fenomenului electrolitic pe care am denumit-o *„seria electrică"*, o serie de piese ce înregistrează fenomenele optice *„seria optică"*, în fine a treia serie care imprimă mişcarea, deci au un rol mecanic *„seria mecanică"*.

I. — *Seria dispozitivelor electrice.*

— Din seria electrică fac parte piese conexate la circuitul alimentaţiei, la circuitul electrolizei şi la circuitele anexe :

A) *Circuitul alimentaţiei.*

— Tensiunea necesară electrolizei este luată dela un acumulator de 2 sau 4 volţi. — Acesta trebue să fie bine îngrijit şi încercat, pentru ca să ofere în timpul cercetării o tensiune constantă.

— *Tamburul potenţiometric,* este fabricat din material izolant şi are aspectul unei roţi ce se învârteşte în jurul unui ax metalic central. — Pe tambur sunt înfăşurate 19 spire ale unei sârme potenţiometrice groase de 0,5 mm cu o rezistenţă de 16 ohmi.

Capetele acestei sârme sunt legate la 2 conductori inelari izolaţi fixaţi în stânga, pe axul tamburului şi învârtindu-se odată cu acesta.

Aceşti conductori culeg curentul prin frecare pe 2 contacte metalice (2 segmenţi circulari), ce se pot detaşa sau fixa cu ajutorul unor şuruburi. — Borna pozitivă a acumulatorului este legată direct de contactul capătului zero al potenţiometrului, iar borna negativă se leagă de celălalt contact, trecând prin întrerupător şi regulatorul de F.E.M.

— Tamburul are pe una din margini 100 de diviziuni egale, notate dela 0—100. — Acestea sunt utile pentru determinările potenţiometrice.

— *Regulatorul de forţă electromotrice,* permite mărirea sau micşorarea rezistenţei circuitului, cu ajutorul unui contact alunecător, ce se deplasează pe o sârmă potenţiometrică în spirală, aducând tensiunea la valoarea dorită.

— Paralel cu potenţiometrul este legat *voltmetrul,* cu scala până la 5 volţi, care indică tensiunea adusă la capetele sârmei potenţiometrice.

— Când acumulatorul este de 2 volţi, pentru a avea pe fiecare spiră a sârmei câte 100 m. V. voltmetrul trebue să arate 1,9 V., iar atunci când se foloseşte un acumulator de 4 V. pentru a aduce pe fiecare spiră 200 m. V., voltmetrul trebue să aibă indicatorul la 3,8 V.

— Tensiunea la capetele tamburului poate fi micşorată la jumătate sau la o treime, cu ajutorul *dispozitivului pentru variaţia domeniului de tensiune.* — Acest dispozitiv este format din rezistenţe potrivit alese, care se introduc cu ajutorul butonului de contact fie înaintea, fie în urma rezistenţei potenţiometrice, sau la ambele capete deodată, pentruca să aducă la capetele sârmei potenţiometrice numai o parte din tensiunea acumulatorului.

Cu acest aranjament putem creia între capetele sârmei potenţiometrice următoarele 6 domenii de tensiune :

a) *Cu un acumulator de 4 Volţi.*

Când indicatorul butonului este la notaţia „înainte", domeniul de tensiune pe sârma potenţiometrică este cuprinsă între 2 şi 4 Volţi (pe fiecare spiră 100 m. V.)

c) Când indicatorul este la notaţia „înapoi", domeniul de tensiune este cuprins între 0 şi 2 Volţi (pe fiecare spiră 100 m. V.)

c) Când indicatorul este la notaţia „înainte-înapoi", atunci domeniul de tensiune este cuprins între 1,33 V. şi 2,66 V. (Pe fiecare spiră 66 m. V).

Dacă acumulatorul este de 2 Volţi, atunci pe întreaga sârmă potenţiometrică se introduc domenii de tensiune egale cu jumătate din valorile specificate în primul caz şi anume : între 1 şi 2 V. ; între 0 şi 1 V. şi între 0,67 — 1,33 V.

Această variaţie a domeniului de tensiune creiază posibilităţi interesante de observare şi de investigare în analiza polarografică.

— *Dispozitivul de polarizare şi etalonare,* îndeplineşte două funcţiuni importante şi anume: pe de o parte închide circuitul pilei Weston ce se întrebuinţează pentru etalonarea exactă a tensiunii şi pentru determinările potenţiometrice ; iar de altă parte deplasează potenţialul 0 al electrodului picător dela capătul 0 al rezistenţei potenţiometrice pe o altă spiră, astfel ca să se poată urmări fenomenele electrochimice atât în domeniul pozitiv cât şi în domeniul negativ.

Dispozitivul de polarizare şi etalonare a fost introdus în determinările polarografice, de către J. Hoekstra şi are forma unei punţi Wheatstone. — Pentru aceasta, în paralel cu sârma potenţiometrică, sunt legate 2 rezistenţe diferite ca valoare aşa fel încât tensiunea 0 a electrodului picător să fie la sfârşitul spirei a 4-a. — Două puncte albe pe tambur, arată această poziţie.

Acest dispozitiv este comandat de un buton indicator, ce se mişcă în faţa unei scale pe care se găsesc indicate poziţiile : Polarizare ; Anod-catod ; Catod ; Weston singur şi Weston + x.

Dispozitivul de polarizare şi etalonare, care intervine atât în circuitul electrolizei cât şi în circuitul alimentaţiei, funcţionează astfel :

1. Când butonul este în poziţia 0 — întrerupe circuitul electrolitic.

2. Când butonul are indicatorul la polarizaţie catod, închide circuitul electrolitic, adică restabileşte continuitatea circuitului.

3. Când butonul e în poziţia polarizaţie anod-catod, leagă anodul celulei electrolitice şi potenţialul 0 pe sârma potenţiometrică, este deplasat pe sipra 4-a, din cauză că anodul este legat de un alt potenţiometru, aşezat în paralel cu firul tamburului Kohlrausch.

4. La poziţia Weston singur — celula elec-

trolitică este scoasă din circuit şi în locul ei este introdusă în opoziţie pila Weston, în serie cu tasterele.

5. In poziţia Weston + x., se introduce în serie cu pila Weston o altă pilă formată din anoda celulei electrolitice, soluţia de analizat, electrolitul de legătură (O sol. saturată de KCl) şi electrodul de calomel.

In acest montaj, locul catodului îl ia electrodul de calomel care se leagă la borna catod a aparatului cu un fir de conexiune.

B) *Circuitul electrolizei.*

Acest circuit cuprinde: Celula electrolitică, cu cei 2 electrozi, tamburul potenţiometric între polul pozitiv şi contactul alunecător, reducătorul de sensibilitate, galvanometrul şi ca anexe: dispozitivul de contra curent şi dispozitivul de polarizare şi etalonare.

— *Celula electrolitică* este constituită din vase de sticlă de forme şi mărimi variabile, care permit studiul în prezenţa şi în absenţa oxigenului atmosferic — chiar numai cu o picătură de soluţie.

Anodul este format de suprafaţa mare de mercur dela fundul vasului. Acesta este prevăzut cu o tubulură laterală în care se introduce mercur. — Peretele despărţitor este străbătut de un fir de platină care face contactul între mercurul anodic şi mercurul tubului lateral. — Un fir din metal inoxidabil, scufundat în mercurul din tubul lateral face legătură cu aparatul.

Deasupra mercurului anodic se toarnă lichidul de analizat, iar în acest lichid se introduce capilara electrodului cu picături de mercur.

Vasele întrebuinţate pentru cercetări ferite de oxigenul atmosferic, sunt prevăzute cu un tub efilat în interior prin care se barbotează hidrogen sau alt gaz inert, şi un tub lateral, la partea superioară a vasului, necesar pentru evacuarea gazului barbotat.

S'au confecţionat vase care permit să se facă observaţii polarografice cu o cantitate de 5 milimetri cubi de lichid. Unele dispozitive permit operaţiuni speciale de titrare polarografică, titrare la care indicatorul este chiar variaţia de curent în celula electrolitică.

Electrodul cu picături de mercur sau electrodul picător, este format dintr'un rezervor de sticlă rezistentă în formă de pară, prevăzut la partea inferioară cu un tub din cauciuc sau din material plastic, la capătul căruia se montează capilara de sticlă. Cu ajutorul unor cleme simple şi inelare acest electrod se instalează pe un stativ metalic. — In rezervor se pune mercur foarte curat, care umple tubul de cauciuc şi străbate capilara. In mercurul rezervorului se introduce sârma de legătură care conexează electrodul cu borna catod a aparatului.

Capilara este piesa cea mai importantă a electrodului. — Se întrebuinţează în general două forme de capilare şi anume: capilara baghetă şi capilara efilată.

Capilara neefilată (tip baghetă), are avantajul că nu este fragilă, se poate înlocui cu alta de aceiaşi dimensiune, în caz că nu mai corespunde, fără a se modifica timpul de picurare. — Deasemenea ea se poate spăla şi reîntrebuinţa. — Aceste capilare au diametrul interior de 0,05—0,1 mm şi cel exterior până la 6 mm.

Capilarele efilate se fac prin tragerea la flacără a tuburilor capilare cu lumen de maximum 0,5 mm. — Capilara astfel trasă se leagă cu rezervorul cu mercur şi se taie vârful până se obţine timpul de picurare dorit.

Capilarele efilate, sunt fragile, nu au diametrul lumenului constant, deci fiecare dă un număr de picături diferit şi nu se pot spăla cu uşurinţă.

Ele au însă avantajul că au suprafaţa mică şi se pot întrebuinţa în microanalize, unde cantitatea mică de lichid s'ar pierde prin adeziune, dacă suprafaţa capilarei ar fi mare.

In analizele de serie, trebue ca înălţimea coloanei de mercur a electrodului, să rămână nemodificată şi afundarea capilarei în lichidul de analizat să aibă aceiaşi înălţime şi aceasta se poate face cu ajutorul clemelor de fixare a electrodului pe stativ.

— Caracteristicile principale ale electrodului cu picături de mercur sunt:

— Suprafaţă mică, din care cauză este lesne polarizabil.

— Prin picurare, avem în soluţie în continuu o suprafaţă proaspătă, perfect netedă şi neinfluenţată de fenomenele electrochimice anterioare.

— Reînoirea regulată a picăturii, atrage după sine reproducerea perfectă a caracteristicilor curentului (intensitate, potenţial şi rezistenţă).

— La fiecare picătură se repetă exact fenomenul electrolitic, dela picătura anterioară şi deci curentul depinde numai de tensiunea adusă la electrozi nu şi de durata electrolizei.

Deaceea curbele de curent tensiune sunt perfect reproductibile, când se lucrează cu tensiuni crescătoare sau descrescătoare, ca şi atunci când creşterea tensiunii se face repede sau încet.

— Cantitatea de substanţă descompusă în timpul electrolizei este atât de mică încât se poate neglija, ceiace permite repetarea operaţiei de mai multe ori, fără ca soluţia să-şi schimbe concentraţia.

— Supratensiunea hidrogenului la suprafaţa picăturei de mercur face ca degajarea să necesite un potenţial negativ foarte mare. — Aceasta permite observarea electrolizei chiar pentru metalele alcaline din soluţiile neutre, a căror depunere depăşeşte 2 V.

— Dacă în locul mercurului la electrod se întrebuinţează un amalgam al unui metal oarecare, se pot urmări fenomenele chimice legate de dizolvarea anodică a metalului respectiv.

— Electrodul de mercur nefiind atacabil,

poate fi folosit la studierea sistemelor redox pe care le formează unele substanţe chimice.

— Domeniul de potenţial, în care se pot face observaţiile polarografice, este cuprins între + 0,4 V. şi — 2,6 V. Aceasta din cauză că peste + 0,4 V. anoda de mercur se dizolvă electrolitic, iar peste — 2,6 V. apa se descompune şi împiedică observaţiile.

— *Tamburul potenţiometric şi contactul alunecător.*

Tensiunea crescândă ce se aduce la bornele celulei electrolitice, este luată dela circuitul alimentaţiei, respectiv de pe tamburul potenţiometric (despre care s'a vorbit) cu ajutorul contactului alunecător.

Acest contact este format dintr'o lamă metalică prevăzută cu un şanţ mic şi un cioc ce permit alunecarea ei pe sârma potenţiometrică. — Un buton metalic aşezat deasupra lamei ajută la ridicarea şi plasarea lamei pe spira dorită. — Lama este fixată cu şuruburi la o pârghie de metal, care se mişcă pe un ax orizontal fixat la capătul inferior pe un locaş de pe şasiu.

Odată cu el se mişcă şi un ac în faţa unui cadran circular, care indică spira pe care se găseşte contactul mobil. — Legăturile contactului mobil duc la reductorul de sensibilitate, şi galvanometru, apoi la catod.

Se înţelege că dacă contactul mobil se găseşte la începutul sârmei potenţiometrice de pe tambur, adică la punctul 0, tensiunea primită de circuitul electrolizei de pe circuitul alimentaţiei, este zero.

Pe măsură ce acest contact se deplasează pe sârma potenţiometrică prin învârtirea tamburului, tensiunea adusă la electrozi creşte. — Sârma potenţiometrică poate fi considerată ca o însumare a unui număr infinit de pile electrice, a căror tensiune totală este 4 V.

Deaceia există o proporţionalitate perfectă, între deplasarea contactului alunecător pe firul potenţiometric şi creşterea tensiunii la electrozi.

Galvanometrul şi reductorul.

Pentru a urmări variaţiunile de curent în fenomenul de electroliză se foloseşte un galvanometru a cărui sensibilitate este de ordinul 10^{-8} — 10^{-9} A. mm/m şi care este intercalat în circuitul electrolizei, între catod şi contactul mobil — după ce a fost conexat în paralel cu reductorul de sensibilitate.

Galvanometrul cu oglindă întrebuinţat în polarografie, are următoarele caracteristici:

1. — Este foarte sensibil.

2. — Are o rezistenţă interioară de ordinul a 100 ohmi.

3. — Este perfect amortizat, adică urmăreşte fidel creşterea curentului, fără a pendula sau a avea devierea prea lentă atunci când rezistenţa circuitului în care este intercalat variază.

Amortizarea perfectă sau aperiodicitatea galvanometrului se bazează pe folosirea curenţilor Foucault, care iau naştere într'o bobină suplimentară scurtcircuitată de o rezistenţă de o anumită valoare (rezistenţa critică).

Valoarea rezistenţei critice se determină experimental pentru fiecare galvanometru.

Perioada de oscilaţie a galvanometrului întrebuinţat în polarografie trebue să fie mai mare decât timpul de picurare a capilarei.

Se ia în acest scop în considerare jumătatea perioadei (adică jumătatea timpului necesar unei oscilaţii complecte), care trebue să fie mai mare de 3 secunde.

Dacă timpul de picurare este mai mare decât această semi-perioadă, oscilaţiile galvanometrului vor urmări schimbarea curentului odată cu schimbarea picăturii şi deci aceste oscilaţii vor fi caracterizate prin amplitudini mari. — Practic dinţii ce se formează prin căderea picăturii, trebue să fie foarte mici şi aceasta se obţine numai dacă semi-perioada galvanometrului depăşeşte timpul de picurare.

— Galvanometrul este prevăzut cu o nivelă orizontală şi şuruburi de nivelare la cele 2 picioare din faţă şi cu o chee de blocare al dispozitivului de suspendare, ce se mişcă între 2 poziţii notate cu indicaţia „închis şi deschis".

La partea superioară capacul se poate roti uşor, răsucind firul de suspendare a galvanometrului şi deci oglinda, după voie.

In faţă, galvanometrul are o fereastră a oglinzii şi pe talpă 3 borne care sunt capetele a 2 circuite din galvanometru. — La bornele circuitului I. se fac legăturile reductorului de sensibilitate iar la al doilea circuit se găseşte montată rezistenţa adiţională de aperiodicitate a galvanometrului.

Reducătorul de sensibilitate. Este construit de Nejedly, după modelul shuntului Ayrton având în locul cheilor de contact, un sistem de contacte speciale, manevrat printr'un buton central, iar sensibilitatea galvanometrului apare în faţa unei ferestre mici aşezată pe faţa superioară a cutiei cu rezistenţe.

Rezistenţele sunt perfect etalonate şi pot reduce valoarea intensităţii curentului din circuit dela 1/1 până la 1/5000.

Intensitatea curentului produs în timpul electrolizei variază cu concentraţia soluţiei în electrolit. — Pentrucă deviaţia produsă de oglinda galvanometrului fascicolului luminos reflectat trebue să se încadreze în dimensiunile tamburului fotografic, reductorul de sensibilitate îndeplineşte acest rol prin rezistenţele cu care shuntează galvanometrul.

Dispozitivul pentru contra-curent. Acest dispozitiv îşi are întrebuinţarea atunci când în soluţie se găsesc cantităţi foarte mici din substanţe de cercetat, folosindu-se sensibilităţile cele mai mari ale galvanometrului.

S'a constatat că în acest caz curentul rezidual variază atât de mult cu tensiunea încât treptele devin neobservabile.

Pentru a anihila acest efect era necesar să

se introducă în circuit un curent de sens contrar (un contra-curent) care să se opună curentului rezidual.

In acest scop s'a construit dispozitivul de contra-curent.

La ultimele modele de polarografe cehoslovace acesta este montat la aparat şi se manevrează cu ajutorul unui buton, ce se mişcă în faţa unei scale divizate. — Contra-curentul utilizat se obţine prin tatonare şi practic corespunde la deviaţia minimă a fascicolului luminos, pentru tensiunile crescătoare aduse la electrozii celulei.

II. — *Seria dispozitivelor optice.*

Inregistrarea polarografică a curbelor de curent-tensiune are la bază devierea fascicolului luminos reflectat de oglinda galvanometrului, proporţional cu intensitatea curentului ce trece prin galvanometru.

In acest scop polarograful este prevăzut cu lampa galvanometrului şi cu tamburul fotografic. — La aceste piese se mai adaugă lampa pentru abscize.

Lampa galvanometrului este formată dintr'un sistem de tuburi ce intră unul în altul şi care se poate mişca în jurul unui ax vertical cu ajutorul unui dispozitiv, cu care acest sistem de tuburi este montat pe un postament greu, ce păstrează stabilitatea lămpii.

La unul din capetele sistemului de tuburi se introduce becul cu filament linear — de 6 V. şi 15-35 Waţi.

Lumina dela bec traversează fanta îngustă dela tubul interior al lămpii. O lentilă montată la al doilea tub permite concentrarea fascicolului luminos în oglinda galvanometrului.

Lampa galvanometrului este legată prin ştecherul respectiv la transformatorul anexă, care la rândul său se leagă printr'un ştecher asemănător, la reţeaua de energie electrică prin priza polarografului indicată cu notaţia „Lampa galvanometrului".

Fascicolul luminos din oglinda galvanometrului este proectat pe tamburul fotografic prin fereastra carcasei metalice ce-l acoperă.

Tamburul fotografic este o piesă de formă cilindrică, ce se fixează orizontal la aparat, cu un capăt la sistemul de angrenare, iar cu al doilea capăt, într'un locaş montat pe şasiu.

La acest capăt al tamburului, se găseşte o mică pârghie care se mişcă între 2 poziţii, „închis şi deschis", cu ajutorul căreia se poate închide sau deschide fanta orizontală a tamburului, prin care străbate lumina dela galvanometru şi dela lampa pentru abscize.

Pe marginea opusă a tamburului se găsesc diviziuni egale notate dela 0 până la 19, iar dealungul fantei orizontale, diviziuni dela 0 la 10.

Acestea din urmă se văd de observator în oglinda orizontală aşezată în faţa tamburului fotografic.

Dacă tragem de cele 2 capete ale tamburului acesta se desface în două şi partea interioară este tot un cilindru metalic gol, pe care se înfăşoară hârtia fotografică. — Sulul de hârtie fotografică se introduce în interiorul acestui cilindru, iar capătul ei se scoate printr'o fantă orizontală şi se înfăşoară pe cilindru. — Hârtia înfăşurată se ţine întinsă cu ajutorul unei lame metalice, care se fixează cu o clemă dealungul cilindrului (operaţia de încărcare a tamburului se face într'o cameră cu lumină roşie).

Cilindrul interior al tamburului fotografic este mişcat de sistemul mecanic, pe când cilindrul exterior rămâne fix pentru că el cuprinde fanta de pătrundere a luminii, care trebuie să fie nemişcată.

Lampa pentru abscize, care este aşezată în interiorul camerei tamburului, se aprinde numai pentru o clipă la intervale egale, determinate de contactul aşezat pe tamburul potenţiometric aşa fel ca în acel moment contactul alunecător să fie la începutul spirelor firului potenţiometric.

Atât lampa galvanometrului cât şi lampa abscizelor pot fi închise sau deschise cu ajutorul întrerupătoarelor respective aşezate în dreapta şasiului alături de întrerupătorul pentru motor.

III. — *Seria dispozitivelor mecanice.*

Tamburul potenţiometric şi tamburul fotografic sunt puse în mişcare cu ajutorul unui mic electromotor aşezat în dreapta şasiului polarografului. — El primeşte curent dela reţea cu care se leagă printr'un cordon la bornele indicate cu notaţiunea „motor".

Axul motorului este vertical şi se termină cu un şurub fără sfârşit.

Angrenajul de transmisie a mişcării poate să dirijeze mişcarea tamburului înspre înainte, înspre înapoi şi chiar să decupleze motorul de tambur.

— Mişcarea tamburului fotografic este astfel reglată, încât o rotaţie completă a acestuia corespunde la 19 rotaţii ale tamburului potenţiometric.

Atât tamburul fotografic cât şi cel potenţiometric se pot decupla din angrenajul mişcat de motor, putându-se roti cu mâna, ceiace permite racordarea lor după voie şi mai ales urmărirea creşterii curentului printr'o mişcare mai rapidă sau mai lentă a tamburului potenţiometric.

Tamburul potenţiometric se poate desface din angrenajul său prin tragerea laterală a butonului dela capătul axului sistemului mecanic, permiţând astfel curăţirea contactelor şi o eventuală depanare.

Pe carcasa motorului se găseşte un regulator de viteze cu ajutorul căruia se poate mări sau micşora viteza de rotire a tamburului potenţiometric şi fotografic.

Piesele variate şi destul de numeroase ale polarografului sunt comandate de butoane orânduite pe şasiul aparatului în aşa fel încât să fie practic uşor de manipulat.

Astfel în stânga aparatului se găsesc bornele pentru diferitele legături. Ele sunt în număr de 9 aşezate pe marginea şasiului. — In ordinea aşezărilor distingem o bornă pentru pământ, apoi 2 borne pentru reducătorul de sensibilitate, o bornă pentru catodă, o bornă pentru anodă, două borne pentru pila Weston şi în fine 2 borne pentru acumulator.

In faţa tamburului fotografic se găsesc cele 4 butoane de reglaj şi anume: Butonul pentru polarizare şi etalonare, butonul pentru variaţia domeniului de tensiune, butonul regulator al forţei electromotrice şi butonul de contra-curent.

In faţa motorului aparatului se găsesc cele 2 tastere pentru potenţiometrie şi pe un rând separat, 4 întrerupătoare şi anume: întrerupătorul pentru acumulator, întrerupătorul pentru lampa abscizelor, întrerupătorul pentru lampa galvanometrului şi întrerupătorul pentru motor.

— Pentru manipularea polarografului, trebue respectate următoarele indicaţiuni generale:

1. Aparatul se scoate din cutia sa cu grija în special pentru galvanometru şi pentru vasele de sticlă ce se pot uşor deteriora.

2. Instalarea lui se face pe o masă fără trepidaţii pentru ca acestea să nu influenţeze deviaţiile galvanometrului. — Sistemul de suspendare a galvanometrului preconizat în unele tratate, nu credem că este mai practic decât o masă fixată în zid sub forma de consolă.

3. Aparatele vin din fabrică reglate pentru 220 V., deaceia trebuesc făcute schimbările necesare atât la reţeaua motorului cât şi la transformatorul lămpii galvanometrice.

4. Galvanometrul se aşează la distanţa de 1 m de tamburul fotografic şi în faţa lui. — Se aduce în poziţia orizontală şi se schimbă încet poziţia cheei de blocare.

Inainte de a debloca galvanometrul, la reducător trebue să se găsească sensibilitatea cea mai mică adică 1/5000, butonul polarizaţiei să fie pus la 0, iar contactul alunecător să fie scos de pe tambur.

5. Conexiunile diferitelor piese la bornele aparatului se fac după ce ne-am asigurat că întrerupătoarele sunt deschise, iar butoanele de reglaj la zero.

6. Se va da atenţie semnelor plus şi minus dela borne atunci când se fac legăturile cu acumulatorul, pila de etalonare şi electrozii celulei electrolitice.

7. După legarea circuitului motorului la reţea, se va controla funcţionarea motorului prin închiderea întrerupătorului respectiv.

8. După instalarea electrodului picător şi umplerea cu mercur (care trebue să fie foarte pur) se aduce capilara într'un vas cu apă distilată, se ridică rezervorul la 40—50 cm înălţime şi se cronometrează timpul de picurare a 5 sau 10 picături.

Când acest timp este calculat la o picătură de 4—6 secunde, capilarea e bine dimensionată.

— In vasul de electroliză se introduce mercur până ce contactul de platină este complect acoperit (acesta nu trebue să vie în contact cu soluţia de analizat).

Tot cu mercur se umple şi tubul lateral al celulei electrolitice.

Sârma de legătură pentru catod se introduce în rezervorul electrodului picător, iar sârma pentru anod în tubul lateral al vasului polarografic.

La determinările polarografice, soluţiile de electrolizat trebue să conţină: substanţa de cercetat, un electrolit indiferent şi un coloid stabilizator. — Rolul electrolitului indiferent şi al coloidului stabilizator necesită explicaţii mai ample care nu se vor arăta aici.

Pentru exemplificarea execuţiei unei analize să presupunem că în celula electrolitică urmărim un cation oarecare.

După ce s'au făcut toate legăturile la bornele aparatului se procedează astfel:

— Capilara fiind introdusă în soluţia de analizat şi contactul alunecător scos de pe tamburul potenţiometric, se cronometrează timpul de picurare. Se obţine timpul de picurare egal cu 3 secunde variind înălţimea coloanei de mercur (Detalii Perovici: Călăuza polarografistului).

— Se deschide întrerupătorul lămpii galvanometrului şi se reglează astfel fascicolul luminos încât după reflectare prin oglinda galvanometrului, să se proecteze clar pe tamburul fotografic.

— Se fixează butonul pentru variaţia domeniului de tensiune la poziţia notată cu „singur" şi butonul de polarizare şi etalonare la poziţia „catod" şi apoi se închide circuitul acumulatorului cu ajutorul întrerupătorului respectiv.

In aceste condiţiuni, voltmetrul trebue să aibă acul pe diviziunea 3,8 V. — In caz contrar se aduce acul voltmetrului în această poziţie cu ajutorul regulatorului de forţă electromotrice.

— Se aşează apoi contactul alunecător pe sârma potenţiometrică şi se controlează din nou poziţia fascicolului luminos reflectat de pe oglinda galvanometrului, care trebue să se găsească între diviziunile 0,5 şi 1 ale scalei gradate de pe tamburul fotografic.

— Se cuplează motorul cu tamburul potenţiometric, se închide circuitul motorului şi se urmăreşte mişcarea fascicolului luminos pe scara tamburului fotografic.

— Această observare se poate face şi fără motor.

Pentru aceasta se decuplează tamburul potenţiometric din angrenajul cu motorul şi se mişcă cu mâna.

— După o primă observare cu sensibilitate mică se urmăreşte din nou fenomenul cu sensibilităţi din ce în ce mai mari până ce treapta urmărită apare evident.

— Acum se urmăreşte treapta numai între tensiunile în care se încadrează, reluând ope-

ratia cu sensibilităţi din ce în ce mai mari — până ce treapta are mărimea dorită.

Inregistrarea grafică se face după ce am făcut observaţia cu ochiul liber.

Pentru aceasta se cuplează tamburul fotografic şi potenţiometric la sistemul de mişcare, se deschide fanta tamburului fotografic şi se pune în funcţiune motorul.

Dacă vrem să avem şi liniile abscizelor se închide întrerupătorul lămpii abscizelor.

La terminarea operaţiilor : se închide fanta tamburului fotografic, se opreşte apoi motorul, se scoate contactul alunecător de pe tamburul potenţiometric, se aduce butonul regulatorului de sensibilitate la sensibilitatea cea mai mică, se întrerup circuitele prin întrerupătoarele respective, iar butoanele de reglaj se aduc la zero. Să nu se uite niciodată a se bloca galvanometrul.

— Se scoate vasul electrolitic şi se înlocueşte cu altul ce conţine apă distilată.

Se coboară apoi rezervorul de mercur până când nu mai cad picături.

Pentru developarea polarogramei se prepară următoarele soluţiuni :

Revelator — metol 5 g, hidrochinină 2,5 g. natriu sulfuros crist. 50 g, carbonat de potasiu 20 g, puse în 1000 ml apă în ordinea dată.

Fixator — tiosulfat de sodiu 250 g, apă dist. 1000 ml.

Pentru developare.

Se demontează tamburul fotografic şi în camera de developare, unde avem aprins un bec roşu, se desface tamburul şi se deschide lama metalică ce fixează hârtia fotografică. — Hârtia se desfăşoară de pe sul şi se înlocueşte cu hârtia neimpresionată. Se fixează din nou lama metalică, se rupe hârtia impresionată, dealungul lamei metalice şi se cuplează cele 2 piese ale tamburului.

Hârtia fotografică se introduce în baia revelatoare, unde se ţine până apare net curba de curent-tensiune şi abscizele.

Se spală cu apă la robinet şi apoi se introduce în fixator.

Din acest moment se poate lucra cu lumină.

Pe polarograma astfel obţinută se fac interpretările calitative ale fenomenului, precum şi măsurătorile dimensiunilor curbei de curent-tensiune, care servesc la determinări cantitative.

Instalaţiile polarografice se pot folosi la locul de producţie, pentru analiza în fabrici şi uzine, în laboratoarele de analiză curente, precum şi în laboratoarele de cercetări ştiinţifice.

Acolo unde se urmăresc analize în serie sau foarte puţin diferite între ele, nu sunt necesare decât puţine instalaţii anexe.

Pentru analize variate şi mai ales pentru cercetările ştiinţifice, instalaţia polarografică trebue să se facă neapărat pe lângă un laborator bine dotat cu chimicale şi aparatura de fizică, curente în astfel de laboratoare. — Cântăririle, calcinările, filtrările, precipitările, etc. sunt operaţiuni auxiliare în polarografie.

★

Stadiul actual al preocupărilor cu privire la polarografie în R.P.R. se caracterizează prin interesul crescând al tehnicienilor analişti, pentru cunoaşterea şi aplicarea acestei metode de analiză.

Totuşi cercetările se desvoltă în spirit individualist şi se face simţită lipsa unui organ central coordonator, care să dirijeze această activitate. Numai câteva nuclee, puţine la număr, au avut posibilitatea să studieze literatura de specialitate şi să organizeze colective de lucru bine pregătite în acest domeniu.

Dacă studiile individuale au avantajul că obligă pe cel ce studiază să rezolve singur toate problemele pe cari le pune practica polarografică şi deci să se pregătească mai temeinic, ea are desavantajul că cercetătorul întâmpină adesea greutăţi foarte mari, din care cauză pregătirea necesită timp mai îndelungat şi chiar în acest caz, ea poate prezenta multe lipsuri.

Deaceea este necesară organizarea şi coordonarea muncii în domeniul polarografiei. Este necesar înfiinţarea unui organ central coordonator şi competent — un institut de polarografie — care să se ocupe de o bună pregătire a cadrelor, prin cursuri şi lucrări de specializare şi să îndrumeze activitatea tuturor polarografo-analiştilor din laboratoarele instituţiilor şi întreprinderilor. Este necesară asigurarea accesului la literatura de specialitate prin popularizarea în reviste sau broşuri. — Este necesară verificarea lucrărilor ce apar pentru a se stabili valoarea lor ştiinţifică şi practică.

Deoarece polarografía va fi o preocupare de bază a viitorului analist, socotim necesar a se organiza cursuri şi pentru studenţi la facultăţile care au în program chimia analitică, pentru ca aceştia să poată fi folosiţi în laboratoarele analitice, eliminând necesitatea unei specializări ulterioare.

O astfel de organizare va da polarografiei un avânt mai mare în desvoltare şi va îmbunătăţi calitativ şi cantitativ realizările cercetătorilor în acest domeniu.

BIBLIOGRAFIE

Heyrovsky: Polarographische Praktikum (traducere, 1952).
Verdier : Principes et applications de la méthodes polarographique d'éléctro-analyse.
Perovici : Călăuza polarografistului, 1952.
Heyrovsky : Polarographie. 1937.

Aplicarea metodei polarografice la dozarea medicamentelor cu bază de bismut

CIOGOLEA GH., APREOTESEI C., CRĂCIUNESCU V.

Importanţa bismutului şi combinaţiunilor lui în industria metalurgică, în industria chimică şi ca medicament, explică interesul cercetătorilor analişti de a găsi metode cât mai simple şi cât mai exacte pentru identificarea şi dozarea acestui element.

Studiul analitic al bismutului pe cale polarografică a constituit o preocupare pentru mulţi cercetători. Aceasta, pentru că metodele chimice de analiză nu dau întotdeauna satisfacţie deplină şi pentru că metoda polarografică prezintă avantagii evidente.

Metodele chimice de dozare a bismutului sunt şi mai greu de aplicat, atunci când substanţa de analizat este în amestec de mai multe combinaţiuni cu însuşiri analitice apropiate de ale bismutului. Metoda polarografică se poate folosi în aceste cazuri cu mult succes, deoarece ea nu necesită, în general, separarea prealabilă a bismutului.

In principiu, determinarea bismutului pe cale polarografică constă în obţinerea unei curbe de curent-tensiune cu o soluţie a unui compus bismutic, în prezenţa unui *electrolit indiferent* şi — în unele cazuri — a unui *coloid protector.* Există proporţionalitate directă între concentraţia bismutului în probele de analizat şi înălţimea treptelor obţinute, dacă se respectă întocmai aceleaşi condiţiuni de lucru

Cu privire la potenţialul jumătăţii de treaptă a bismutului, raportat la electrodul normal de calomel considerat zero, acesta rămâne neschimbat pentru acelaşi electrolit, dar diferă dacă electrolitul indiferent se schimbă.

Pentru cercetarea polarografică a bismutului s'au întrebuinţat mai mulţi electroliţi indiferenţi. Pentru a putea fi folosiţi, aceştia trebue să îndeplinească o condiţiune esenţială şi anume: soluţiile lor apoase să formeze cu ionii de bismut soluţiuni perfecte.

Răspund acestei condiţiuni şi au fost folosiţi ca electroliţi indiferenţi următoarele substanţe chimice:

Acizi minerali: acid chlorhidric, acid sulfuric şi acid nitric; acizi organici: acidul tartric şi acidul citric; iar dintre săruri: fluorura de sodiu, clorura de amoniu, citraţii alcalini, tartratul de sodiu şi potasiu şi tartratul de amoniu. Ca baze, s'au folosit hidroxizii alcalini.

Tabelul de mai jos cuprinde potenţialele de depunere a bismutului — găsite de diferiţi cercetători — folosind pentru *soluţiile de bază* electroliţii menţionaţi mai sus.

Analizând datele cuprinse în acest tabel, putem desprinde următoarele observaţiuni mai importante:

Potenţialele jumătăţii de treaptă pentru depunerea Bi^{+3}

Indicatii găsite în literatură	Soluţii de bază									
	HCl cca. 20%	HCl sol. normală	H_2SO_4 sol. N/10	Electrolit neutru	Na F	KOH sol. normală	Tartrat citrat (med. acid)	Tartrat citrat (med. neutru)	Tartrat citrat (med. alcalin)	Tartrat de amoniu
După Hohn (1937)	—0,03 v	—	—	—	—	—	—0,36 v	—	—	—
După Hyrovsky	—0,03 v	—	—	—0,03 v	—	—	—	—0,41 v	—	—
După Mözis (1949)	—0,03 v	—	—	—	—0,11 v	—	—0,36 v	—0,73 v	—1,04 v	—
După Kolthoff	—	—	—	—	—	—	—	—0,33 v	—	—
După Baerli	—	$[BiCl_4]^-$ —0,05 v	[Bi 0]+ —0,03 v	—	—	—0,6 v	—	—	—	—
După Fortunov şi Koslova	—0,03 v	—	—	—	—	—	—0,35 v	—	—	—0,79 v

1. Există concordanţă perfectă, între datele diferiţilor autori, asupra valorii potenţialului de depunere a bismutului în soluţii de acizi minerali. Acest potenţial este — 0,03 v.

Totuşi, *Baerli* menţionează că numai în soluţia de H_2SO_4 0,1 n bismutul depune la — 0,03 v, pe când în sol. de HCl 1 n, această depunere are loc la — 0,05 v.

Autorul atribue această comportare diferită faptului că — în soluţie de H_2SO_4 — bismutul se găseşte sub formă de cation $[BiO]^+$, pe când în soluţie clorhidrică, el ar fi legat într'un anion complex $[BiCl_4]^-$, care au încărcare electrică, mobilitate şi implicit potenţial de depunere diferit.

In soluţie 1 n de HNO_3, treapta bismutului se suprapune peste aceea a stibiului şi a cuprului. (In acest mediu toate cele 3 curbe încep aproape dela zero volţi).

Aceasta înseamnă că prezenţa acidului nitric în proba de analizat poate duce la confundarea celor 3 elemente, în cazul când se formează o treaptă începând dela zero volţi.

2) Potenţialul de depunere a bismutului în

soluţii de bază neutre, după *Heyrovsky,* este — 0,03 v, adică nu diferă de cazul soluţiilor acide. Excepţie face soluţia de Na F în care, după *Mözis,* depunerea are loc la — 0,11 v.

Acest fapt ar merita atenţia cercetătorilor, deoarece pune problema formei sub care se găseşte bismutul în soluţia de Na F, care să poată justifica un potenţial diferit de al altor soluţii neutre.

3. Potenţialul de depunere a bismutului în soluţii de hidroxizi alcalini 1 n a fost studiat de *Baerli* şi găsit egal cu — 0,6 v.

4. In acid tartric, acid citric sau soluţii acide de tartraţi, respectiv citraţi, potenţialul jumătăţii de treaptă a bismutului ($\pi\ ^1/_2$) este — 0,35 (0,36) v.

După cum se observă în tabelul de mai sus, autorii dau valori diferite pentru acest potenţial. Astfel, după *Kolthoff,* el are valoarea — 0,33 v, după *Heyrovsky* — 0,41 v., iar *Mözis* (1949), în tabloul pe care l-a întocmit, dă ca valoare a lui $\pi\ ^1/_2$: — 0,73 v.

Incercând a explica aceste nepotriviri asupra valorii lui $\pi\ ^1/_2$ în *soluţiile de bază* indicate mai înainte, noi am observat că acest potenţial se deplasează înspre domeniul negativ pe măsură ce pH-ul soluţiilor creşte.

El variază deasemenea şi cu concentraţia electrolitului indiferent din *soluţia de bază.*

5. Potenţialul de depunere a bismutului în soluţii bazice de tartraţi alcalini este de —1,04 v.

6. O atenţie deosebită merită lucrarea cercetătorilor sovietici *Fortunov şi Koslova,* care au folosit ca electrolit indiferent tartratul de amoniu şi au găsit valoarea lui $\pi\ ^1/_2$ în acest caz, egală cu — 0,79 v.

In această *soluţie de bază,* bismutul formează trepte simetrice şi bine conturate, care se pot măsura cu multă preciziune; de aceea acest electrolit este de preferat, când condiţiunile de lucru permit folosirea lui.

Curbele pe care le formează bismutul în diferite *soluţii de bază* nu au acelaşi aspect.

In soluţii acide, creşterea curentului începe foarte aproape de punctul zero; de aceea, platforma inferioară este scurtă şi dispare la sensibilităţi mari (S=1/50). Pentru a ameliora aspectul acestei platforme, se recomandă folosirea aranjamentului pentru polarizaţie anod-catod, care permite înregistrarea începutului curbei din domeniul anodic. O altă îmbunătăţire a aspectului acestei curbe se obţine dacă se reduce tensiunea curentului acumulatorului dela 4 v — la 1,33 v. Se obţine aşa numita *polarogramă întinsă,* care are între altele rolul de a mări dimensiunea platformei inferioare de 3 ori (fig. 1). Pentru concentraţii foarte mici, când platforma inferioară este ştearsă, la măsurători se poate folosi linia de nul cu completarea adusă de *Bruja.*

Polarograma următoare (fig. 2) ne înfăţişează aspectul treptelor bismutului în diferite *soluţii de bază.* Pentru măsurători, tartratul de amoniu formează treptele cele mai bune. Cu toate acestea, pentru dozarea bismutului în medicamente, electrolitul potrivit pentru asemenea determinări este acidul clorhidric sau a-

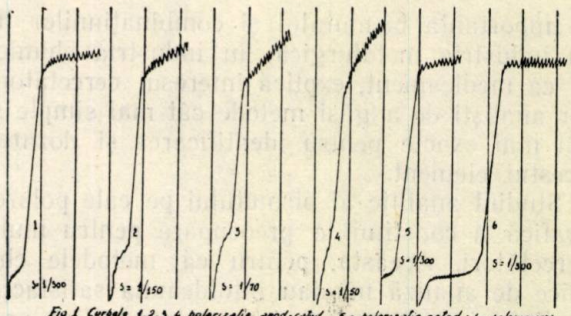


Fig 1 Curbele 1,2,3,4 polarizaţie anod-catod; 5 - polarizaţie catod; 6 - polarograma întinsă, sol. de bază cu HCl.

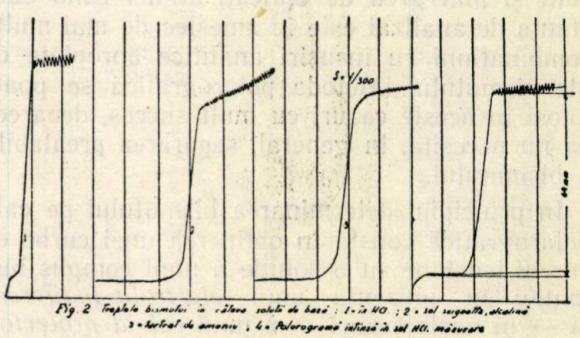


Fig. 2 Treptele bismutului în câteva soluţii de bază: 1 - în HCl; 2 - sol. suspensie alcalină; 3 - tartrat de amoniu; 4 - Polarogramă întinsă în sol. HCl. măsurare

cidul sulfuric. Aceasta, pentru că medicamentele cu bază de bismut, oficinale, sunt insolubile şi, înainte de înregistrarea polarografică, ele trebue disolvate cu ajutorul acizilor.

Orice altă operaţie ulterioară de neutralizare şi disolvare în soluţii de tartraţi, ar complica tehnica de lucru. In plus, s'ar obţine cu greu aceeaşi concentraţie de electroliţi pentru proba de analizat şi proba etalon, condiţie esenţială pentru preciziunea determinărilor.

★

In prezenta lucrare se arată condiţiile în care se poate determina cantitativ bismutul în 2 categorii de medicamente:

1) Medicamente minerale cu bază de bismut, adică nitratul bazic de bismut, nitratul neutru de bismut şi carbonatul bazic de bismut.

2) Preparate injectabile cu bază de bismut, adică soluţia oleoasă de naftenat de bismut (Bismut oleos) şi suspensia oleoasă de salicilat de bismut (Bismosal).

Medicamentele organice cu bază de bismut, respectiv airolul, dermatolul şi xeroformul, vor face obiectul unei lucrări ulterioare.

Dozarea polarografică a bismutului în medicamentele anorganice comportă prepararea iniţială a 2 soluţii: *soluţia de bază* şi *soluţia de bismut etalon.*

a) *Soluţia de bază,* cunoscută din literatura

de specialitate sub denumirea de *soluţie de bază E.* are următoarea formulă:

HCl conc . . . . . 330 ml
Gelatină soluţie 2% . 100 ml
Apă distilată . . . 570 ml

Intr'un balon cotat de 1 litru, se introduce acidul clorhidric concentrat, măsurat cu un cilindru gradat, apoi soluţia de gelatină şi se completează cu apă distilată la semn.

Soluţia de gelatină se prepară disolvând 20 g gelatină în apă distilată la cald şi completând, după răcire, cu apă distilată până la 1 litru.

După cum se observă din formulă, *soluţia de bază E* conţine HCl în concentraţie de 10—12%, concentraţie suficientă pentru disolvarea medicamentelor anorganice cu bază de bismut şi pentru a împiedica hidroliza combinaţiei formate.

Coloidul protector, gelatina, se adaugă pentru a împiedica formarea *maximelor.* El poate fi înlocuit cu alte substanţe macromoleculare, ca *tiloza* (metil celuloza) sau chiar cu roşu de metil.

b) Deoarece nici o sare de bismut nu are o compoziţie fixă, singura posibilitate de a prepara o soluţie etalon de bismut este folosirea bismutului metalic p.a. sau obţinut pe cale electrolitică. Oxidul de bismut preparat din carbonat bazic de bismut p.a. poate fi deasemenea întrebuinţat.

Soluţia etalon folosită de noi conţinea 0,05 g bismut metalic la 100 ml.

Această soluţie a fost preparată disolvând 0,0557 g Bi_2O_3 (0,05 g Bi) cu 100 ml *soluţie de bază* într'un balon cotat.

Pentru stabilirea concentraţiei bismutului în proba de analizat, polarografia oferă 3 posibilităţi şi anume:

a) **Inregistrarea curbei soluţiei etalon alături de aceea a probei de analizat. Inălţimile treptelor fiind direct proporţionale cu concentraţiile, pentru calcul se aplică formula urmatoare:** $Cx = \frac{Ix \cdot Ce}{Ie}$

Cx = concentraţia necunoscută;
Ix = înălţimea treptei sol. necunoscute;
Ce = concentraţia soluţiei etalon;
Ie = înălţimea treptei sol. etalon.

b) Stabilirea unei curbe de etalonare, pentru domeniul de concentraţie, în care să se încadreze concentraţia probei de analizat. Curbele de etalonare pot duce la erori, dacă la determinarea propriu zisă nu se respectă condiţiunile în care s'a executat curba etalon. De aceea, stabilirea concentraţiei bismutului în acest mod este mai puţin recomandabilă.

c) *Metoda adaosului* constă în polarografierea unui volum cunoscut şi exact măsurat din soluţia de analizat, cu o sensibilitate astfel aleasă ca treapta să fie de 3—5 cm.

Peste această soluţie se adaugă un volum cunoscut din soluţia etalon, astfel calculat încât să mărească concentraţia soluţiei (deci şi înălţimea treptei) la o valoare aproximativ dublă. Se face o nouă înregistrare cu aceeaşi sensibilitate şi se măsoară înălţimea treptelor formate.

Pentru calcul se foloseşte următoarea formulă:

$$X = \frac{h \times c}{h' + (h' - h)\frac{V}{A}}$$

în care:

X = concentraţia sol. de analizat;
h = înălţimea treptei iniţiale;
h' = înălţimea treptei după adăogarea sol. etalon;
c = concentraţia soluţiei etalon;
V = volumul iniţial al soluţiei de analizat;
A = volumul soluţiei etalon adăogat.

Prima metodă este cea mai practică şi a fost adoptată pentru determinările prezentate în această lucrare.

Recent, *C. Perovici* a înlocuit soluţia etalon de bismut cu etalonul universal de cadmiu-propus de el — şi în raport cu acesta stabileşte concentraţia în bismut a probelor de analizat.

★

Determinarea bismutului în carbonat bazic de bismut şi nitrat bazic de bismut

Intr'o capsulă de sticlă mică, tarată, se cântăreşte la balanţa analitică în jurul a 6 ctg substanţă de analizat.

Se acoperă cu o sticlă de ceas potrivită şi se introduc pe sub aceasta 5—10 ml *soluţie de bază,* cu multă grijă pentru a nu se produce pierderi din cauza efervescenţei. După disolvare completă, soluţia se aduce cantitativ într'un balon cotat de 100 ml, folosind pentru aceasta *soluţia de bază* cu care se completează apoi balonul la semn.

Se polarografiază cu sensibilitate 1/300, anod-catod, în vas polarografic deschis, tensiunea la tambur 1,33 v. (sensibilitatea depinde de galvanometrul aparatului).

Alături se face o curbă asemănătoare cu soluţia etalon.

Se măsoară înălţimea treptelor, trăgând drepte prin mijlocul oscilaţiilor şi apoi orizontale paralele la punctele de intersecţie.

Concentraţia în bismut metalic se află introducând valorile obţinute în formula:

$$Cx = \frac{Ix \times Ce}{Ie}$$

La determinările făcute de noi asupra carbonatului şi nitratului bazic de bismut s'au obţinut diferenţe de ±1%.

Determinarea bismutului în „Bismut oleos" şi „Bismosal"

Metoda de dozare a acestor medicamente prin incinerare, oxidare şi calcinare, singura aplicată curent, deşi pare simplă şi economică deoarece consumă puţini reactivi, este pretenţioasă, căci după incinerare, cărbunele trebue îndepărtat complet, iar bismutul metalic format prin reducere datorită cărbunelui, trebue reoxidat.

Pentru aplicarea metodei polarografice la dozarea bismutului în aceste medicamente, se punea ca problemă esenţială obţinerea bismutului sub formă solubilă în mediul apos, eliminarea vehiculului (oleul), precum şi a anionului de care se găseşte legat bismutul în medicament.

Se constată că separarea bismutului din combinaţia sa organică, sub influenţa acizilor minerali, este totală. In prezenţa oleului folosit ca vehicul, operaţia este mai dificilă. Acizii organici tartric şi citric au fost deasemenea folosiţi în încercările noastre, însă treptele obţinute erau mai mici.

Pentru îndepărtarea vehiculului oleos s'au încercat mai mulţi solvenţi organici ai grăsimilor, ca eterul etilic, cloroformul, benzenul, tetraclorura de carbon şi eterul de petrol.

Incercările s'au făcut într'o pâlnie mică de separaţie în care s'a introdus o cantitate mică de produs injectabil, circa 10 ml *soluţie de bază* şi apoi solventul.

După agitare, amestecul se separă în 2 straturi: stratul apos şi stratul format din solvent cu substanţa grasă disolvată.

Experienţa a arătat că numai în cazul eterului etilic se obţine o separe complectă, formându-se 2 straturi perfect limpezi, neemulsionate.

Reacţia chimică de descompunere a compusului bismutic şi separarea menţionată mai sus este înlesnită de solubilitatea solventului organic în apă. Eterul etilic, a cărui solubilitate în apă este de 10%, crează condiţii optime pentru ca reacţia să se producă repede şi total şi de aceea este de preferat.

Experienţa a arătat deasemenea, că eterul disolvat în stratul apos modifică concentraţia bismutului în soluţie, deoarece se volatilizează ulterior; din această cauză, înălţimea treptelor formate — pentru aceeaşi cantitate de probă luată în lucru — este uneori diferită. Dacă se îndepărtează eterul, înălţimea treptelor devine constantă, iar substanţa grasă (adusă eventual de eter în soluţie) este fără nici o influenţă asupra rezultatelor. Acidul salicilic din „bismosal" şi acizii naftenici din „bismutul liposolubil" sunt solubili în eter şi sunt deci îndepărtaţi odată cu acesta.

Ţinând seama de observaţiile menţionate mai înainte, noi am aplicat — pentru dozarea bismutului în medicamentele injectabile oleoase cu bază de bismut — următorul procedeu:

Intr'o pâlnie de separaţie (modelul de mai jos), al cărei tub de scurgere este gradat în centimetri cubi, se cântăreşte prin diferenţă cam 0,5 g preparat, sau se măsoară 0,5 ml cu ajutorul unei siringi fine de 1 cc, se adaugă 15 ml eter şi 5 ml HCl 10%. Se astupă cu dopul, se agită suficient de puternic pentru ca reacţia să aibă loc şi se lasă să se separe complet cele două straturi (atenţie deosebită pentru a

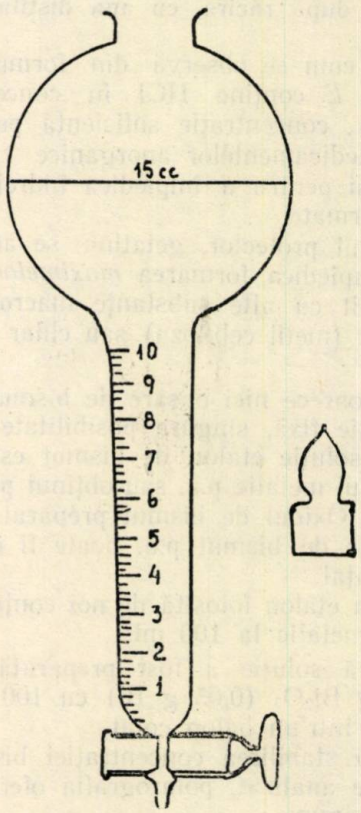


Fig. 3

nu avea pierderi când se scoate dopul, din cauza presiunii creată de eter prin agitare).

Se citeşte înălţimea stratului apos (care este întotdeauna mai mare de 5 cc), se lasă să se scurgă din lichid până ce se umple partea de tub de sub robinet şi apoi se scurge exact jumătate din volumul citit iniţial într'o capsulă de porţelan; se ţine pe baia de apă 10 minute, apoi se aduce cantitativ într'un balon cotat de 50 cc, se răceşte şi se completează la semn cu *soluţia de bază E*. Se face înregistrarea, alături de a unei soluţii etalon, în condiţiile arătate la „dozarea bismutului în medicamentele minerale", măsurarea înălţimei treptelor şi calculele făcându-se în acelaşi mod.

In lipsa pâlniei de separaţie de mai sus, se poate folosi o pâlnie de separaţie obişnuită, procedându-se în acest caz după cum urmează:

Cantitatea de produs injectabil — măsurat sau cântărit după cum s'a arătat — se intro-

duce într'o pâlnie de separaţie mică. Se adaugă 15 ml eter şi 2,5 ml HCl 10%, se agită şi după 5 minute se separă stratul inferior într'o capsulă.

Operaţia se repetă încă de 2 ori cu câte 2,5 HCl 10% şi o singură dată cu apă distilată. Lichidele adunate în capsulă se încălzesc pe baia de apă timp de 10 minute, se aduce apoi cantitativ într'un balon cotat de 100 cc, cu ajutorul *soluţiei de bază E.*

Lucrând în aceste condiţiuni, rezultatele analitice obţinute la determinările făcute asupra *bismosalului* şi a *bismutului liposolubil* nu depăşesc±1% ; ceea ce arată că rămânem în limitele normale de erori admise în polarografie.

Concluzii

Bazându-ne pe cercetările anterioare asupra determinării polarografice a bismutului, am încercat să le aplicăm la dozarea bismutului în medicamente.

— Am ales şi propunem ca electrolit indiferent, acidul clorhidric, deoarece acesta solubilizează compuşii luaţi în lucru şi prin aceasta simplifică considerabil metoda de dozare.

— Am studiat influenţa pH-ului asupra poziţiei potenţialului de depunere a bismutului şi am constatat că acesta depinde de valoarea pH-ului soluţiei şi anume : cu cât pH-ul creşte, potenţialul de depunere este mai negativ.

— Procedeul descris este simplu şi practic ; de aceea îl propunem pentru dozarea bismutului în medicamentele bismutice injectabile, oleoase.

— Dacă în cele de mai sus am amintit o serie de noţiuni generale de polarografie, am făcut-o din considerentul că articolele tratând probleme polarografice trebue să aibă şi rolul de a populariza această avantajoasă metodă de analiză.

BIBLIOGRAFIE

1. KOLTHOFF : Poliarograficeskii himii
2. VERDIER : Les principes et les applications de la méthode polarografique d'électro-analyse.
3. HEYROVSKY : Practica polarografică (traducere).
4. HANS HOHN : Chemische Analize mit dem Polarographen.
5. FORTUNOV şi KOSTLOVA : Analiza sistematică a cationilor prin metoda polarografică (traducere).
6. PEROVICI : Călăuza polarografistului.
7. HEYROVSKY : Polarographie.
8. BRUJA : Studiul întrebuinţării liniei de nul în polarografie (Revista de Chimie Nr. 2/1953).
9. PEROVICI : Un etalon unic pentru toate determinările cantitative polarografice. (Lucrare în curs de publicare).

Dozarea polarografică a Atophanului din soluţiuni pure şi a Atophanului din injecţii: Tophosanyl

STERESCU M., DOBROVICI M.

Atophanul este un derivat acid al chinoleinei şi anume este acidul 2-fenil-chinolein-4-carbonic.

In toamna anului 1951, tov. Dr. E. Trandafirescu a observat că Atophanul este susceptibil de electroreducere pe electrodul de mercur picător.

Cercetările au continuat la începutul anului 1953, când un colectiv format din Dr. M. Sterescu şi Farm. M. Dobrovici şi-a propus să stabilească condiţiunile de dozare polarografică a Atophanului.

Dacă în literatura de specialitate consultată nu s'a găsit nici un articol referitor la această problemă, în schimb s'au găsit studii polarografice asupra chinoleinei şi altor derivaţi ai acesteia.

Deoarece Atophanul este un derivat al chinoleinei, vom trece în revistă, foarte pe scurt o parte din aceste studii :

Pech în 1934, a studiat comportarea chinoleinei în mediu acid, neutru şi alcalin. El observă mereu două unde de înălţime aproximativ egală, pe care le atribue reducerii succesive a chinoleinei la hidro şi tetrahidro-chinoleidină.

Paralel s'au făcut studii asupra comportării alcaloizilor cu nucleu chinoleinic şi s'a constatat că aceştia dau în mediu acid o treaptă catalizată înaintea treptei hidrogenului. Această treaptă poate fi folosită pentru dozarea acestor alcaloizi în anumite concentraţii. (Herasymenko şi Slendyk — Coll. 1934).

Stock (dările de seamă ale Congresului Polarografic Internaţional dela Praga, 1951) a cercetat comportarea polarografică a acidului chinaldinic (acid chinolein-2-carbonic), a 8-hidroxi-chinoleinei şi a acidului chinolein-8-carbonic. Fără a intra în amănunte, menţionăm că autorul a observat că aceşti produşi au, din anumite puncte de vedere, o comportare ase-

mănătoare la polarograf. Astfel, în soluţiuni acide, se observă o scădere apreciabilă a supratensiunii hidrogenului, caracteristică derivaţilor chinoleinici în general. Cei doi derivaţi carboxilici se caracterizează prin două trepte principale, dintre care una, mai înaltă în mediu acid, scade în înălţime pe măsură ce pH-ul devine mai alcalin, în timp ce cealaltă creşte. Cu excepţia eventuală a 8-hidroxi-chinoleinei într'un interval mic de pH, nu s'a obţinut în nici un caz o treaptă care să poată fi atribuită cu preciziune formării tetrahidro-chinoleinei. Autorul discută aspectul curbelor obţinute la diferite pH-uri şi arată diferitele interpretări ce se pot da mecanismelor de electroreducere în diferitele cazuri observate.

In ceeace priveşte comportarea polarografică a Atophanului, am observat următoarele:

La pH=4,6 se observă trei trepte (A fig. 1). Prima are potenţialul jumătăţii de treaptă la —0,9 volţi, a doua la —1,2 volţi, iar a treia la —1,5 volţi.

La pH=7,8 se observă numai două trepte (B fig. 1), situate la acelaş potenţial cu treptele 2 şi 3 ale curbelor obţinute la pH=4,6 (A fig. 1).

La pH=9,2 şi 10,2 se observă tot numai două trepte situate la acelaş potenţial ca B, dar mai înalte, pentru o aceiaşi concentraţie în Atophan; deasemeni la pH=9,2 treptele sunt perfect delimitate, pe când la pH=10,2, treapta inferioară se scurge în cea superioară. (C şi D fig 1).

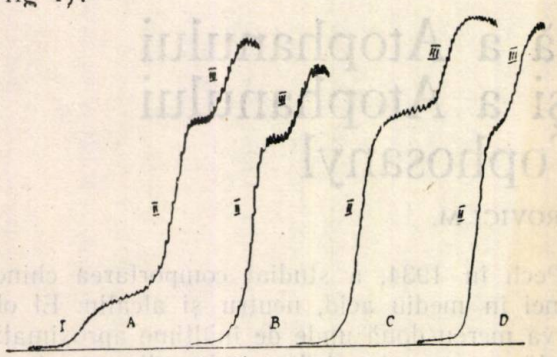


Fig. 1
Aspectul treptelor de electroreducere ale atophanului la pH-uri diferite.
Concentraţia 2,5.10⁻³ la 5 ml sol. bază sens 1/200
Temp. 25°
A: pH=4,6 B.-pH=7,8 C.-pH=9,2 D-pH=10,2

In mediu acid puternic (pH=1—2) s'a observat fenomenul general de scoborîre a supratensiunii hidrogenului.

Atophanul are o comportare polarografică asemănătoare cu derivaţii chinoleinici în general: scoborîrea supra-tensiunii hidrogenului în mediu acid, două trepte în mediu alcalin, după cum prezintă şi unele aspecte deosebite.

Ne-am propus ca studiul amănunţit al acestor aspecte, să constitue subiectul unui articol viitor.

In acelaş timp am studiat care este pH-ul optim şi de care treaptă ne putem folosi cel mai avantajos pentru determinări cantitative. In urma numeroaselor încercări făcute am constatat că se poate lucra în bune condiţiuni la un pH cuprins între 9—10,5, folosindu-ne de prima treaptă de electroreducere, a cărei înălţime este proporţională cu concentraţia.

Partea experimentală.

Pentru construirea curbei etalon ne-am folosit de o soluţie de Atophan 1%. Se disolvă 1 g Atophan în 5 ml soluţie hidroxid de sodiu N/1 şi se completează cu apă la 100 ml. La 5 ml soluţie de bază (sulfat de litiu N/1) se adaugă 0,1 ml; 0,2 ml; 0,3 ml; 0,4 ml; soluţie Atophan 1% preparată ca mai sus. Se barbotează hidrogen timp de 5 minute. Se polarografiază cu sensibilitate 1/200 prima treaptă de electroreducere a Atophanului situată între —1 până la —1,4 volţi. In figura 2 se poate vedea aspectul curbelor.

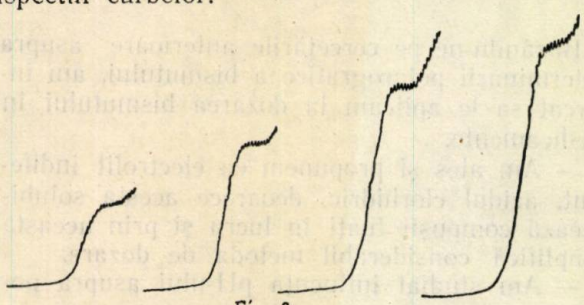


Fig. 2
Polarograme atophanului
Concentraţia $1.10^{-3} - 4.10^{-3}$ la 5 ml. sol. bază. Sensibilitatea 1/200 $E_{\frac{1}{2}} = -1,2$ v. acumulator = 4 v.

Ca o aplicaţiune practică a metodei noastre, am încercat să dozăm Atophanul din Tophosanyl injecţii. In injecţiile de Tophosanyl, Atophanul se găseşte disolvat sub formă de sare de sodiu, asociat cu uretan şi salicilat de sodiu în soluţie apoasă. Formula este următoare:

Acid fenilchinolin-carbonic (Atophan)	0,425 g
Natrium hidricum	0,068 g
Natrium salicilic	0,50 g
Uretan	0,25 g
Aqua dist. ad.	5 sau 10 ml

Nici uretanul şi nici salicilatul de sodiu nu împiedică electroreducerea Atophanului în condiţiunile noastre de lucru.

Pentru efectuarea determinării se aduce soluţia dintr'o fiolă, cantitativ, într'un balon cotat de 50 ml, se adaugă 1,5 ml soluţie de hidroxid de sodiu N/1 şi se complectează cu apă până la semn. Se polarografiază 0,1 ml — 0,2 ml din această soluţie în aceleaşi condiţiuni ca soluţia de Atophan pur, iar înălţimea treptei se raportează la curba etalon.

Concluziuni

S'a experimentat o metodă polarografică practică pentru dozarea Atophanului din solutiuni pure şi a Atophanului din fiole de Tophosanyl. Dozarea Atophanului din fiole se poate face direct, fără separarea uretanului şi a salicilatului de sodiu, ceeace reprezintă o mare economie de timp şi de reactivi.

(Institutul de Cercetări Farmaceutice, Bucureşti)

Folosirea electrodului de mercur picător cu înălţime uşor reglabilă

PEROVICI C.

In „Călăuza polarografistului“ (I.D.T. 1952), am prezentat un model de electrod picător care are avantajul unei reglări precise şi uşoare. El se bazează pe principiul vaselor comunicante şi este compus din : tubul (t) (fig. 1), gradat sau aşezat pe o placă de lemn acoperită cu hârtie milimetrică, reunit prin tuburi de cauciuc (c) şi tubul în formă de T (T) cu capilarul picător (C) şi rezervorul cu mercur (R) susţinut de inelul suport (I). Înălţimea coloanei de mercur poate fi reglată mai întâi aproximativ, prin mişcarea suportului (I) dealungul stativului (S) şi apoi exact, cu ajutorul şurubului de microreglaj (m). Este de preferat ca gradarea tubului sau însemnarea hârtiei milimetrice să se facă în aşa fel, încât să dea direct înălţimea coloanei de mercur, dela vârful liber al capilarului până la meniscul superior, dar poate fi întrebuinţat eventual şi un tub gradat în volume, provenit dintr'o microbiuretă. (Vezi fig. 1).

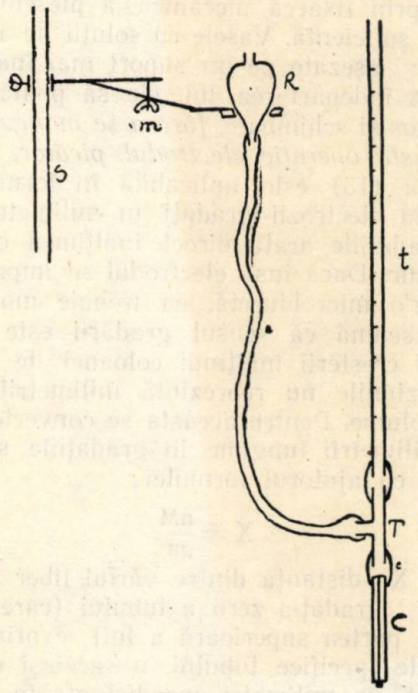


Fig. 1. — t = tub gradat. T = tub în formă de T C = capilarul picător. c = tuburi de cauciuc. R = rezervorul cu mercur. I = inel suport articulat. m = şurub de microreglaj. S = stativ.

In lucrarea citată s'a descris reglarea căderii picăturilor cu acest dispozitiv. In cele ce urmează se va descrie un alt mod de reglare, mai comod şi mai rapid.

A. — *Consideraţiuni teoretice.*

Viteza de scurgere a mercurului din electrodul capilar (m) este prin definiţie :

$$m = \frac{G}{T} \qquad (1)$$

în care G este cantitatea de mercur scursă în timpul T.

Deoarece însă scurgerea sub formă de picături este discontinuă, timpul T nu poate fi liber ales ; el trebue să fie totdeauna un multiplu al timpului necesar şi suficient pentruca o picătură de mercur să se formeze şi să cadă (t). De aceia relaţia (1) trebuie modificată în sensul :

$$m = \frac{G}{N \cdot t} \qquad (2)$$

în care N este numărul picăturilor a căror greutate totală este G.

Pe de altă parte, viteza de scurgere a mercurului (m) este direct proporţională cu înălţimea coloanei de mercur în electrod (I), densitatea mercurului (D), acceleraţia gravitaţiei (g) şi raza lumenului capilarului (r) şi invers proporţională cu vâscozitatea mercurului (η) şi lungimea capilarului (l), ceiace se exprimă prin formula :

$$m = \frac{k \cdot I \cdot D \cdot g \cdot r \cdot}{\eta \cdot l \cdot} \qquad (3)$$

în care k este o constantă de egalizare.

Inlocuind pe (m) în relaţia (3) cu valoarea lui din relaţia (2) obţinem :

$$\frac{G}{N \cdot t} = \frac{k \cdot I \cdot D \cdot g \cdot r \cdot}{\eta \cdot l \cdot} \qquad (4)$$

Din aceasta se scoate valoarea lui (t) ca :

$$t = \frac{G \cdot \eta \cdot l \cdot}{N \cdot k \cdot I \cdot D \cdot g \cdot r \cdot} \qquad (5)$$

Această relaţie ne arată dependenţa timpului de picurare de factorii care îl determină, constanta k incluzând şi alţi factori nespecificaţi, care în condiţiile de lucru sunt constanţi.

Relaţia (5) ne dă însă şi posibilitatea reglării timpului de picurare, în aceiaşi soluţie, la o valoare liber aleasă, atunci când cunoaştem timpul de picurare la o anumită înălţime a coloanei de mercur. Notând cu indicele 1 valorile factorilor care determină timpul de picurare ales (t_1) şi cu indicele 2 valorile factorilor timpului de picurare cunoscut (t_2), putem scrie :

$$\frac{t_1}{t_2} = \frac{\dfrac{G_1 \cdot \eta_1 \cdot l_1}{N_1 \cdot k_1 \cdot I_1 \cdot D_1 \cdot g_1 \cdot r_1}}{\dfrac{G_2 \cdot \eta_2 \cdot l_2}{N_2 \cdot k_2 \cdot I_2 \cdot D_2 \cdot g_2 \cdot r_2}} \qquad (6)$$

din care :

$$\frac{t_1}{t_2} = \frac{G_1 \cdot \eta_1 \cdot l_1 \cdot k_2 \cdot N_2 \cdot I_2 \cdot D_2 \cdot g_2 \cdot r_2}{G_2 \cdot \eta_2 \cdot l_2 \cdot k_1 \cdot N_1 \cdot I_1 \cdot D_1 \cdot g_1 \cdot r_1} \qquad (7)$$

Deoarece se lucrează însă la aceiaşi temperatură, cu acelaşi capilar, la aceiaşi înălţime faţă de nivelul mării şi picăturile de mercur se formează în aceiaşi soluţie:

$$\eta_1 = \eta_2 \qquad l_1 = l_2 \qquad g_1 = g_2$$
$$D_1 = D_2 \qquad r_1 = r_2 \qquad k_1 = k_2$$

şi relaţia (7) se simplifică, devenind:

$$\frac{t_1}{t_2} = \frac{G_1 \cdot N_2 \cdot I_2}{G_2 \cdot N_1 \cdot I_1} \qquad (8)$$

Din aceasta putem scoate valoarea înălţimii pe care trebuie să o aibă coloana de mercur (I_1), pentruca timpul de picurare să fie cel ales:

$$I_1 = \frac{G_1 \cdot N_2 \cdot t_2 \cdot I_2}{G_2 \cdot N_1 \cdot t_1} \qquad (9)$$

Dacă însă $N_1 = N_2$ şi ţinem seamă de condiţiile care au dus la simplificarea relaţiei (7), atunci $G_1 = G_2$ şi relaţia (9) devine:

$$I_1 = \frac{N_2 \cdot t_2 \cdot I_2}{N_1 \cdot t_1} \qquad (10)$$

în care nu am redus factorii (N) din considerente practice.

Am ajuns prin aceasta la o relaţie simplă, care ne dă posibilitatea să determinăm pe (I_1) atunci când cunoaştem pe (I_2) şi (t_2) şi impunem condiţia ca (t_1) să aibă valoarea aleasă.

B. — *Aplicaţiuni practice.*

Pentru aplicarea relaţiei (10) este comod şi practic să fixăm dinainte valorile factorilor (N_1), (N_2), (I_2) şi (t_1) care să rămână aceleaşi la toate reglările. In felul acesta:

$$\frac{I_2}{N_1 t_1} = K \qquad (11)$$

iar relaţia (10) devine:

$$I_1 = K N_2 t_2 \qquad (12)$$

Intrucât cronometrarea ne dă direct valoarea produsului $N_2 t_2$ (motivul pentru care nu s'au redus anterior factorii N), putem pune $N_2 t_2 = t$ şi relaţia (12) devine:

$$I = Kt \qquad (13)$$

Noi propunem ca timpul de picurare ales să fie 3 secunde — deoarece această valoare este cel mai des întrebuinţată în practică — iar numărul de picături cronometrate să fie 10 — pentrucă cercetările noastre au dovedit că nu se obţine o mărire sensibilă a exactităţii reglării chiar dacă se cronometrează timpul de cădere a 30 — 40 picături.

Practic se va proceda în felul următor:

— Se introduce vârful capilarului într'o soluţie de analizat oarecare.

— Se ridică nivelul mercurului în electrodul picător la o înălţime aşa fel aleasă, încât timpul de picurare obţinut să fi cuprins între limitele 2,5 — 3,5 secunde, iar valoarea acestei înălţimi să fie un multiplu al numărului 30 (Această ultimă condiţie simplifică mult calculul matematic).

— Se cronometrează exact timpul în care se formează şi cad 10 picături (t).

— Se introduc în relaţia (11) valorile cunoscute (I) şi $N_1 t_1 = 30$, obţinându-se valoarea factorului K din relaţia (13). Ea rămâne valabilă pentru toate reglările ulterioare, dacă nu se schimbă capilarul.

— La toate celelalte reglări ale timpului de picurare, după introducerea capilarului în soluţia de analizat — care poate avea orice compoziţie — se ridică nivelul mercurului în electrod până la aceiaşi înălţime (I_2) şi se cronometrează timpul în care se formează şi cad 10 picături. Timpul obţinut se înmulţeşte cu valoarea constantei K, determinată anterior, şi se obţine astfel înălţimea la care trebuie să se afle nivelul mercurului în electrodul picător, pentruca timpul de picurare să fie exact 3 secunde.

Singura condiţie, care trebuie respectată la aplicarea acestui procedeu de reglare, este ca electrodul să fie astfel construit, încât poziţia capilarului faţă de tubul gradat să fie invariabilă, pentruca însemnarea gradaţiilor să corespundă întotdeauna realităţii. Aceasta se realizează prin fixarea mecanică a pieselor la o înălţime suficientă. Vasele cu soluţii de analizat trebuiesc aşezate pe un suport mai înalt, aşa ca, după îndepărtarea lui, ele să poată fi lăsate în jos şi schimbate, *fără a se manevra pentru această operaţie electrodul picător.*

Relaţia (13) este aplicabilă în forma dată numai la electrozii gradaţi în milimetri şi la care gradaţiile arată direct înălţimea coloanei de mercur. Dacă însă electrodul se improvizează dintr'o microbiuretă, ea trebuie modificată ţinând seamă că sensul gradării este invers sensului creşterii înălţimii coloanei de mercur, iar diviziunile nu reprezintă milimetrii lungime ci volume. Pentru aceasta se convertesc mai întâi milimetrii lungime în gradaţiile specifice tubului, cu ajutorul formulei:

$$X = \frac{nM}{m}$$

în care X=distanţa dintre vârful liber al capilarului şi gradaţia zero a tubului (care se găseşte la partea superioară a lui), exprimată în gradaţiile specifice tubului, n=aceiaşi distanţă exprimată în milimetri, m=distanţa în milimetri dintre gradaţiile extreme ale tubului şi M=volumul cuprins între aceste gradaţii extreme.

Ţinând seama de inversarea sensului creşterii gradării, va trebui să exprimăm înălţimile sub formă X—I şi relaţia (13) devine:

$$I_1 = X - \frac{(X - I_2)\, t_2}{N_1 t_1} \qquad (14)$$

iar forma simplificată:

$$I_1 = X - Kt \qquad (15)$$

Determinarea constantei K şi reglarea electrodului sunt identice cu cele expuse anterior.

Reglarea electrodului de mercur picător prezentat în „Călăuza polarografistului", după indicaţiile date mai sus, prezintă următoarele avantagii:

1. — Necesită o singură cronometrare a timpului în care cad 10 picături.

2. — Reglarea se face în maximum 90 secunde.

3. — Eroarea maximă la reglare este de 1%, ceiace înseamnă maximum 0,167% eroare la determinările cantitative, deoarece, după formula lui Ilcovick, curentul de difuziune este proporţional cu t. $\frac{1}{6}$

Cercetarea polarografică a repartiţiei plumbului în organele umane şi determinarea cantităţilor mortale

(Contribuţiuni la problema saturnismului)

Prof. POPESCU GH. I., prof. IOANID N., Conf. BORŞ GH., RUSSU C., ZVÂNCĂ EL., MARINESCU GH.

Aşa cum am arătat într'o comunicare anterioară (1) problema repartiţiei plumbului, în organele umane, în cazurile de saturnism, este departe de a fi căpătat o rezolvare definitivă. Spuneam în acea comunicare că rezolvarea acestei probleme a întârziat deoarece repartiţia nu poate fi studiată decât în cazurile urmate de moarte, când se poate face izolarea şi dozarea plumbului în fiecare organ în parte.

O asemenea împrejurare a prilejuit cercetarea care face obiectul comunicărei de faţă, privitoare la 5 cazuri urmate de moarte şi 5 cazuri urmate de însănătoşire.

In cazurile cercetate de noi, s'a constatat, la autopsia făcută de dr. Al. Ionescu, medic legist, numeroase pete roşii-violete, polimorfe pe gambe, pe coapse, pe antebraţe şi pe braţe; mai puţine pe frunte şi foarte puţine pe bărbie. Mai intense sunt petele pe extremităţile membrelor şi în jurul eminenţelor osoase. Mărimea lor variază între 1—8 cm^2.

O secţiune tegumentară, în dreptul unei pete, arată, în general, o uşoară infiltraţie sanguină, subcutanată, imediat sub pată şi o serozitate roză.

Uneori examenul histopatologic arată o hiperemie foarte accentuată în derm şi epiderm, cu focare hemoragice intense, care ocupă teritorii mari disociind elementele dermului şi epidermului. In alte câmpuri apar hemoragii eritrodiapedetice şi hemoragii în pereţii arteriolelor. Arteriolele sunt pline cu hematii.

Meningele apar hiperemiate şi cu oedeme; vasele meningeale pline cu sânge. Uneori se produc hemoragii intracraniene. Creerul şi bulbul se prezintă congestionaţi, hiperemiaţi atât de intens, încât substanţa cenuşie, corticală apare cu o culoare aproape violetă.

S'a constatat că toate organele interne erau puternic congestionate, ajungând la adevărate procese hemoragice, mai ales în pulmoni. Pleurele prezentau pete de asfixie. Inciziile în pulmoni lăsau să se scurgă sânge roşu-negricios, lichid.

Miocardul, de culoare roşie-închisă, s'a găsit în toate cazurile hipertrofiat.

Ficatul în toate cazurile, se prezintă mărit, cu parenchimul hepatic hiperemiat, ceeace îi dă o culoare roşie-neagră.

Rinichii foarte congestionaţi, prezintă la suprafaţă o culoare violacee. Uneori se constată stază renală.

Splina are volumul mărit.

Aşadar, toate organele interne sunt congestionate, hiperemiate, cu producere frecventă de hemoragii, sângele fiind colorat în roşu-negricios. Cu ocazia autopsiei s'au prelevat viscere care ne-au servit pentru analizele polarografice.

Fiecare probă este mai întâi supusă la distrugerea materiei organice, aplicând metoda Denigès modificată de unii din noi (2).

După ce materia organică este complect distrusă, rezidiul se diluiază cu apă şi se tratează cu 50 ml alcool etilic de 95°. După un repaus de 12 ore se filtrează printr'un filtru cantitativ. Precipitatul se spală cu un amestec de acool şi acid sulfuric diluat, apoi numai cu alcool.

Precipitatul acesta se disolvă într'o soluţie concentrată de tartrat de amoniu. Soluţia căpătată se tratează cu câteva picături de acid azotic concentrat, după care se evaporă la sicitate. Se adaugă apoi 0,5—1 ml soluţie de clorhidrat de hidroxilamină 50% şi se evaporă din nou la sec pe baia de apă, după care se calcinează în cuptorul electric la 200-220°C., pentru a desăvârşi distrugerea materiilor organice.

Ceeace rămâne dela calcinare se tratează cu 0,5-1 ml acid azotic p. a. şi se încălzeşte pe baia de nisip până la uscare şi eliminarea complectă a vaporilor nitroşi. Acest rezidiu trebuie

să fie perfect alb ; în caz contrar se oxidează încă odată cu acid azotic.

— Ultimul rezidiu este tratat cu 2,5 ml soluţie 10% de sare Seignetti, după care se alcalinizează cu hidroxid de potasiu.

— Amestecul se pune la digestie pe baia de apă şi cu ajutorul unei vergele de sticlă, se desprinde şi se pulverizează substanţa de pe pereţii vasului, apoi se menţine pe baia de apă 1½ ore, amestecându-se bine din când în când.

In modul acesta tot plumbul trece în soluţie. Se filtrează spălându-se rezidiul tot cu soluţie de sare Seignetti, cu care se complectează până la 5 ml în vasul polarografic. Pentru înlăturarea oxigenului se trece prin soluţie un curent de hidrogen timp de o oră (uneori şi mai mult).

Se face apoi polarograma soluţiei.

In condiţiile în care s'a lucrat, potenţialul jumătăţii de treaptă a plumbului este de —0,67 v.

Se adaugă în vasul polarografic o cantitate dintr'o soluţie etalon, corespunzătoare la 25, 50, 100 sau 200 gama de plumb şi se polarografiază din nou.

— Cele două polarograme sunt folosite la determinarea concentraţiei în plumb, după metoda adăugirii de etalon, indicată de H. Hohn (3). Această metodă nu obligă să se lucreze la temperatură constantă, cum pretinde metoda curbei etalon.

Am avut, în total, pentru această cercetare, 78 probe de organe, humori şi fanere.

— Rezultatele analizei polarografice a acestor probe sunt date de coloanele 2, 3, 4 şi 5 ale tabelului nr. 1.

— Intr'un caz am avut numai un amestec de viscere în putrefacţie, pe care nu le-am putut separa şi cărora le-am făcut o singură analiză, dată în coloana 6-a din tablou.

— In acelaş tablou în coloana 7-a (cazul 6), sunt date cantităţile de plumb găsite tot de noi, în cazul care a făcut obiectul comunicării amintită la începutul acestei lucrări.

Examinarea tabloului ne arată următoarele :

1. La toate cele patru cazuri, dela care am avut probe de organe, humori şi fanere, am găsit în sânge, în general cantităţi mici de plumb faţă de cantităţile găsite în organe.

2. In dinţi se găsesc uneori cantităţi relativ mici de plumb, alteori, ca şi în oase, numai urme, s'ar părea că plumbul nu a avut timp să se fixeze în materia osoasă.

In cartilagii însă găsim cantităţi ceva mai mari, totuşi mai mici decât în cazul de otrăvire cronică unde am găsit o cantitate enormă de plumb (5-6000 gama la 100 g).

3. In cazul fanerelor, cantităţile de plumb găsite sunt apreciabile, însă credem că nu este vorba atât de plumbul acumulat în fanere, cât mai ales de cel depus pe fanere.

In cazul 6 de intoxicaţie cronică, în părul de pe cap s'au găsit circa 2,500 gama la 100 g, în unghii s'au găsit numai 0,373 mg la 100 g.

4. Cantităţile de plumb găsite în pulmoni,

Tabelul Nr. 1

Materialul analizat	Intoxicaţii acute cu plumb tetraetil					Intoxicaţie cronică Pb*)
	1	2	3	4	5	6
	mg plumb la 100 g organe					
Ficat	0,584	0,784	1,200	0,370		0,534
Sânge	0,096	0,073	0,171			
Păr (cap)	0,255	0,593	0,406	0,538		2,500
Unghii	1,616	2,740	0,653	1,211		0,373
Bulb	1,500	0,991	0,485	0,411		1,020
Creer	1,000	1,825	2,930	0,540		0,033
Plămâni	0,422	0,250	0,095	0,128		0,286
Cord	1,120	0,194	0,294	0,398		0,229
Glanda tiroidă	0,347	0,296	0,230	0,131		0,247
Muşchi	0,350	0,133	0,425			0,315
Splină	0,283	0,140	0,020	0,110		0,280
Rinichi	0,286	0,800	0,589	1,359		1,300
Păr (pubis)	—	4,472	9,424	1,474		
Intestin gros şi conţinut	0,057	0,141	0,120	0,217		0,800
Intestin subţire şi conţinut	0,022	0,071	0,169	0,044		2,150
Stomac	0,049	0,210	0,248	0,129		
Conţinut stomacal	0,257	0,052	0,637	0,027		
Dinţi	0,105	0,100	urme	urme		
Cartilagii costale	0,185	0,044	0,038	0,055		5,600
Oase	urme	urme	urme	urme		
Organe global 100 g	0,490	0,454	0,572	0,322	0136	1,045
Idem, fără glande şi subst. nervoasă	0,353	0,279	0,380	0,309		1,199

*) Dozarea plumbului din păr (pubis şi axilă), unghii, testicol şi muşchi, cuprinse în tabelul Nr. 1 coloana 2-a al articolului anterior (1) s'a făcut nefelometric după Siniacova (4).

sunt destul de reduse şi cu toate acestea ei prezentau puternice hiperemii cu procese hemoragice.

De remarcat că în cazul 6, de intoxicaţie cronică, s'a găsit în pulmoni o cantitate de plumb de acelaş ordin de mărime, cu acelea care în cazurile de acum au provocat moartea.

5. Cantităţile de plumb găsite în stomac şi intestine, ca şi în conţinutul lor, nu sunt nici ele prea mari. Faptul că în intestinul subţire s'a găsit plumb mai puţin decât în intestinul gros, pare a dovedi că eliminarea s'a făcut intens prin fecale.

In cazul 6 de intoxicaţie cronică, în intestinul subţire se găseşte fixat foarte mult plumb, faţă de cazurile de acum, aşa cum arată compararea coloanei a 7-a cu celelalte coloane.

6. Cantităţi apreciabile de plumb s'au găsit în inimă şi în rinichi.

Intr'adevăr în trei din cinci cazuri, s'au acumulat în inimă cantităţi de plumb mai mari decât cele constatate în cazurile de intoxicaţie cronică şi într'un caz această cantitate este chiar aproape de 5 ori mai mare.

7. Cantităţile de plumb găsite în ficat, sunt până la de 2 ori mai mari decât în cazul de intoxicaţie cronică, de altfel la autopsie s'a constatat că acest organ prezenta parenchimul hiperemiat.

In splină găsim cantităţi mai mici decât în intoxicaţia cronică, iar în muşchi cantităţi de acelaş ordin de mărime.

8. Cantităţile cele mai mari de plumb se acumulează în substanţa nervoasă şi în special în creer şi în bulb. In creer am găsit cantităţi cuprinse între 0,54 mg şi 2,93 mg la 100 g, iar în bulb între 0,411 mg şi 1,5 mg la 100 g. Această cumulare masivă în substanţa cerebrală explică turburările nervoase caracteristice saturnismului.

In cazul 6 de intoxicaţie cronică, găsim aceiaşi cantitate de plumb acumulată în bulb, în schimb cantitatea din creer este mult mai mică : 0,033 mg la 100 g faţă de cel puţin 0,54 mg la 100 g în intoxicaţia acută.

Şi alţi cercetători au găsit asemenea diferenţe mari. De exemplu, Aub şi colaboratorii lui ([5]) dau, pentru 3 cazuri de intoxicaţie cu plumb, următoarele cantităţi de plumb găsite în 100 g de creer : 0,36 mg la o intoxicaţie acută ; 0,02 mg la o intoxicare cronică şi 0,22 mg la o altă intoxicare cronică.

9. Şi în glande se acumulează, chiar dela început, cantităţi importante de plumb. Am găsit în glanda tiroidă, raportat la 100 de grame, între 0,131 mg şi 0,347 mg plumb în cazurile de acum şi 0,247 mg în cazul 6. Aceasta ar putea explica profundele turburări funcţionale constatate în cazurile de otrăvire acută cu plumb.

10. O intoxicaţie masivă şi cu efecte rapide nu poate fi explicată decât prin aceea că plumbul pătrunde în organism sub formă de combinare, uşor solubilă.

Dela 5 bărbaţi intoxicaţi concomitent s'a luat sânge în două reprize, la interval de 2 săptămâni şi s'a cercetat cantitatea de plumb pe care o conţinea.

In tabelul nr. 2 sunt cuprinse rezultatele obţinute şi sunt date în comparaţie, cantităţile aflate în sângele celor care au sucombat. Menţionăm că şi aci cantităţile de plumb se referă la 100 ml de sânge.

Tot în tabelul 2 se dau şi rezultatele analizei făcută la urină, atât dela cei decedaţi, cât şi dela cei care au supravieţuit. La aceştia din urmă cantităţile găsite sunt în limitele cantităţilor socotite, până în momentul de faţă, ca normale. In schimb la unii dintre cei decedaţi ele sunt cu mult mai mari.

In ceeace priveşte cantităţile de plumb din sânge, în 5 cazuri ele sunt de acelaş ordin de mărime şi la decedaţi şi la cei care au supravieţuit ; în 2 cazuri cantităţile sunt cam de 2 ori mai mari, iar într'un caz nu s'a determinat cantitatea de plumb în sânge.

Tabelul Nr. 2

Dozarea polarografică a plumbului în urina şi sângele persoanelor cu intoxicaţie rapidă

CAZUL	Urina		Sânge
	—	Rec. 25.IV.951	Rec. 8.V.951
	Pb mg la 100 ml		Pb mg la 100 ml
1 (+)	0,166	0,096	
2 (+)	0,049	0,073	
3 (+)	0,060	0,171	
4	0,025	0,094	0,070
5	urme	0,090	0,230
6	0,025	0,123	0,047
7	0,034	—	0,098
8	0,057	0,074	0,074

După 2 săptămâni cantităţile de plumb din sânge, la supravieţuitori nu au variat prea mult, în 2 cazuri ; într'un caz au crescut şi într'alt caz au scăzut.

Rezultatele acestea arată că în sânge nu se fixează decât foarte puţin plumb, în comparaţie cu cel fixat în organe.

De asemenea în urină se găsesc totdeauna cantităţi de plumb mult mai mici decât cele din sânge şi din organe, ceeace înseamnă că, în general, eliminarea prin urină se face destul de încet.

Se înţelege că în problemele care ne interesează pe noi, anume aceea a repartizării plumbului în organe şi aceea a cantităţilor mortale, vom lua în consideraţie numai acele organe în care se constată efectiv acumularea de plumb şi anume : ficat, bulb, creer, plămâni, cord, glanda tiroidă, muşchi, splină şi rinichi. Nu putem lua în considerare sistemul osos şi fanerele, deoarece din cauza mersului rapid al intoxicaţiei, plumbul nu a avut vreme să se fixeze în ele.

Repartiţia în organe variază dela individ la

individ. In general însă, cantităţile cele mai mari se acumulează în substanţa nervoasă (bulb, creer), apoi în rinichi şi ficat şi mai puţin în muşchi, cord, plămâni, glanda tiroidă şi splină.

Cantităţile cele mai mari de plumb s'au găsit într'un caz în bulb, în 2 cazuri în creer şi într'un caz în rinichi.

Cantităţile cele mai mici s'au găsit, în toate cazurile, în splină.

Dacă facem media cantităţilor de plumb găsite în acelaş organ, în cele patru cazuri mortale — deşi aceste cantităţi sunt foarte diferite — aflăm cea mai mare cantitate în creer, urmând apoi, în ordine descrescătoare: bulbul, rinichii, ficatul, cordul, muşchii, tiroida, plămânii şi splina (tabelul nr. 1).

După datele găsite de noi, cantităţile mortale de plumb ar putea fi de ordinul de mărime al cantităţilor notate mai jos pentru fiecare organ în parte:

In: creer	0,500	mg	la	100	g
bulb	1,000	„	„	„	„
rinichi	1,300	„	„	„	„
ficat	0,500	„	„	„	„
cord	0,230	„	„	„	„
muşchi	0,300	„	„	„	„
tiroidă	0,250	„	„	„	„
plămâni	0,300	„	„	„	„
splină	0,280	„	„	„	„

Aceste cantităţi sunt de 10-15 ori mai mari decât cantităţile normale, adică acelea care se găsesc în organele oamenilor care nu au niciun fel de contact cu plumbul, aşa cum au fost determinate de diverşi cercetători, ca de exemplu Kehoe şi colaboratorii lui ([6]), sau cum găsim în cartea sovietică: „Curs de igienă a muncii“ ([7]).

Concluziuni

1. In cazurile de intoxicaţie acută, cu plumb, sistemul nervos central este cel dintâi şi cel mai profund afectat.

2. In sânge rămâne în general puţin plumb, cam de 10 ori mai puţin decât în organe, la cantităţi egale.

3. Prin urină plumbul se elimină destul de încet.

4. Repartiţia plumbului între organe la acelaş individ, ca şi cantităţile acumulate în fiecare organ, la indivizi diferiţi, sunt foarte diferite, depinzând foarte probabil de individ.

5. Cantităţile care omoară trebue să fie de cel puţin 10 ori mai mari decât cantităţile de plumb care se găsesc în mod normal în organe. Aceste cantităţi normale sunt în toate cazurile mai mici decât 0,050 mg la 100 g de organ.

Cantităţi de plumb de peste 0,100 mg la 100 g de organ, dovedesc o intoxicare, iar cele cuprinse între 0,200 şi 0,300 mg la 100 g de organ, corespund la intoxicaţie gravă cu pericol de moarte.

6. Se poate afirma că 2 mg de plumb pe 1 kg greutate în corpul omenesc, pot produce moartea, iar când sunt peste 3 mg la kg moartea devine certă.

7. Rezultatele obţinute în cazurile studiate, dau un răspuns la problema intoxicaţiei cu plumb şi ele pot fi folosite pentru comparaţie în cazurile de intoxicaţii profesionale.

In special trebue să ţinem seama de faptul că în urină putem găsi cantităţi mici de plumb, în timp ce cantităţile din organe sunt mult mai mari. Deaceea este nevoie să urmărim prin metode precise, cum este metoda polarografică, variaţia cantităţilor de plumb eliminate prin urină, dacă voim să ne dăm seama de mersul unei intoxicaţii cronice profesionale.

BIBLIOGRAFIE

1. Comunicările Academiei R.P.R. tom L, nr. 11—12, 1951, p. 1025—31.
2. *N. Ioanid* şi *Gh. Borş:* Revista Farmaciei nr. 9—10, 1948.
3. *H. Hohn:* Chemische Analysen mit den Polarographen. Berlin, 1937, 51.
4. *S. Siniacova:* Igiena securităţii şi protecţiei muncii, nr. 2, p. 41, 1931.
5. *Aub, Fairhall, Minot, Resnikoff:* „Lead poisoning“. Baltimore, 1926.
6. *R. A. Kehoe, F. Thamann, J. Cholak:* J. Ind. Hyg., 1933, p. 15, 257, 281.
7. *Z. I. Israelson, S. I. Caplun, A. A. Letavet, T. P. Pic, Z. B. Smelianski:* „Curs de igienă a muncii“ trad. din limba rusă. Editura de Stat 1949, p. 190.

(Laboratorul de Fizică şi Laboratorul de Toxicologie; Facultatea de Farmacie, Bucureşti).

Prepararea invertozei

Prof. IONESCU N. C., POLOVRĂGEANU I.

Sub numele de invertoză, industria noastră de medicamente prepară soluţii de zahăr invertit în diferite concentraţii cerute de terapeutică.

Aplicaţiile variate ale soluţiilor injectabile de glucoză denumite impropriu seruri glucozate, au mărit considerabil consumul de glucoză pură injectabilă.

Glucoza de calitate „pro injectione" fiind un produs scump, s'a preconizat înlocuirea soluţiilor injectabile de glucoză prin acelea de zahăr invertit. Aceste noi medicamente au fost bine acceptate la noi în ţară de corpul medical şi au făcut obiectul mai multor preparate specializate.

Invertoza are aceleaşi indicaţiuni terapeutice ca şi soluţiunile injectabile de glucoză, ea se obţine prin hidroliza acidă a zaharozei care conduce la un amestec de părţi egale glucoză şi levuloză (zahăr invertit).

$$\underset{\text{zaharoză}}{C_{12}H_{22}O_{11}} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{glucoză}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{levuloză}}{C_6H_{12}O_6}$$

Levuloza este un zahăr, care ca şi glucoza este direct asimilabilă de organism. După unii autori, levuloza este mai uşor transformată de organism în glicogen, decât glucoza. Inlocuirea glucozei prin invertoză este justificată teoretic şi se bazează pe o vastă întrebuinţare în practică. Din aceste motive, Ministerul Sănătăţii a reţinut invertoza printre preparatele oficiale fabricate de industria de Stat.

Metoda de preparare a Invertozei injectabile aplicată până de curând, s'a inspirat din lucrările lui Couzin şi Fagon. Ea era în linii mari următoarea :

La o soluţie conţinând 95 g zaharoză, se adaugă 3 ml acid fosforic diluat (10% PO_4H_3) şi se fierbe cu reflux 30 minute. Se neutralizează cu 20 ml soluţie decinormală de hidroxid de sodiu şi se completează la 2000 ml. Se împarte în fiole de 5 sau 10 ml şi se sterilizează 30 de minute la 110°. Se obţine astfel o soluţie izotonică corespunzând la 44‰ (glucoză+levuloză). Soluţiunea hipertonică de 300‰ se prepară în mod asemănător.

Această metodă a dat rezultate satisfăcătoare câtă vreme a fost aplicată în laboratoarele mici de condiţionare la o producţie de câteva mii fiole zilnic.

In urma comasării întreprinderilor în unităţi mari şi a creşterii rapide a consumului, producţia a crescut într'un timp scurt de 5—6 ori. Fabricarea prin metoda Couzin a unor cantităţi de soluţiuni injectabile de ordinul a 1000 kg pe zi, a ridicat probleme foarte grele de tehnică, aparatură şi organizare.

Operaţiile de răcire a soluţiei invertite, neutralizare, filtrare, înfiolare şi închiderea fiolelor până la sterilizare la asemenea proporţii, necesită un timp îndelungat. Cum soluţia de invertoză constitue un mediu foarte prielnic desvoltării micro-organismelor, este evident că oricâte măsuri de acurateţă şi asepsie s'ar lua, este practic imposibil să se evite un început de fermentaţie între operaţia invertirei şi aceia a sterilizării. Prin sterilizare, micro-organismele sunt în general distruse, dar substanţele piretogene secretate de ele rămân active şi pot da accidentele clinice cunoscute (reacţie termică, frison, etc.).

Sesizaţi de unele reclamaţii înregistrate în cursul anului 1949, referitoare la comportarea soluţiilor de invertoză, am întreprins cercetarea de faţă, care pe cât se pare a rezolvat prepararea unei soluţii de invertoză de calitate bună, în proporţii industriale şi cu mijloace simple, făcând posibil saltul dela producţia de proporţii mici, la fabricarea masivă.

Studiul invertirei zahărului în prezenţa acizilor, a fost întreprins prima oară acum un secol şi a făcut obiectul a nenumărate lucrări ulterioare, cari stau la baza teoriei afinităţii, a cineticei chimice, etc.

Pe noi ne-a preocupat să stabilim condiţiile de invertire cât mai avansată a zaharozei, evitând descompunerea glucozei şi levulozei formate (îngălbenirea soluţiei) şi a obţine odată cu invertirea şi sterilizarea produsului.

Farmacopeea U.R.S.S. la prepararea soluţiilor injectabile de glucoză, indiferent de concentraţie, recomandă a se adăoga 5 ml ClH 0,1 n. la 1000 ml soluţie de glucoză, iar Farmacopeea Daneză recomandă a se adăoga în aceleaşi condiţiuni 10 ml ClH 0,1 n. la 1000 ml soluţiune de glucoză.

Inspiraţi de această acidulare a soluţiunilor injectabile de glucoză, recomandată de cele 2 Farmacopei, cât şi de faptul că Farmacopeea Daneză propune o soluţie de invertoză de 76% ca sclerozant, pe care o prepară tot cu adaos de 10 ml acid clorhidric decinormal la 1000 ml, am experimentat prepararea invertozei în concentraţiuni de 40, 33 şi 20%, după acelaş procedeu, cu oarecari modificări.

Intrucât Farmacopeea Daneză nu arată temperatura şi nici timpul în care se face invertirea zaharozei complet, am stabilit după un număr de experimentări *că două sterilizări la 105° timp de 30 minute,* sunt suficiente pentru ca zahărul să fie *invertit peste 90%, iar soluţiunea de invertoză să rămână perfect incoloră.*

In tabelul dela pag. 30, arătăm concentraţiile de zaharoză, cantitatea de acid clorhidric decinormal adăogată, timpul şi temperatura la care s'a făcut sterilizarea, precum şi procentajele de zahăr reducător obţinut după invertirea făcută direct în fiolă în timpul sterilizării.

Zahăr %	ClH o,1 n. la 1ooo ml	Zahăr invertit — sterilizarea						
		30′	2×30′	60′	2×60′	30′	2×30′	30′
		100°	100°	100°	100°	105°	105°	110°
20	10 ml	14,82	18,96	18,76	19,30	18,72	19,92	soluţiuni colorate
33	10 ml	25,50	30,09	27,47	30,30	30,09	31,70	
40	10 ml	29,18	34,67	34,94	36,86	34,85	38,30	

In urma examinării datelor obţinute, în tabelul de mai sus, am stabilit următorul procedeu de preparare a invertozei:

Invertoză 20%

Zahăr cubic (calculat în zaharoză pură) 20 kg
Acid clorhidric 0,1 n. . . . . 1 litru
Apă proaspăt distilată q.s.ad . . 100 litri

Se dizolvă zahărul în cca. 60 litri apă, se adoagă 1 litru acid clorhidric decinormal, se completează soluţia la 100 litri cu apă distilată, se filtrează şi se înfiolează sau se divide în sticle de maximum 100 cc. cu dop de sticlă.

Se sterilizează de 2 ori la 105° timp de 30 minute.

Invertoză 33%

Zahăr cubic (calculat în zaharoză pură) 33 kg
Acid clorhidric 0,1 n. . . . . 1 litru
Apă proaspăt distilată q.s.ad. . . 100 litri

Se dizolvă zahărul în cca. 60 litri apă, se adoagă 1 litru acid clorhidric decinormal, se completează soluţia la 100 litri cu apă distilată, se filtrează şi se înfiolează sau se divide în sticle de maximum 100 cc. cu dop de sticlă.

Se sterilizează de 2 ori la 105° timp de 30 minute.

Invertoză 40%

Zahăr cubic (calculat în zaharoză pură) 40 kg
Acid clorhidric 0,1 n. . . . . 1 litru
Apă proaspăt distilată q.s.ad. . . . 100 litri

Se dizolvă zahărul în cca. 60 litri apă, se adaogă 1 litru acid clorhidric decinormal, se completează soluţia la 100 litri cu apă distilată, se filtrează şi se înfiolează sau se divide în sticle de maximum 100 cc. cu dop de sticlă.

Se sterilizează de 2 ori la 105° timp de 30 minute.

La prepararea soluţiei de zaharoză acidulată, se vor întrebuinţa vase de material ceramic sau de sticlă. Apa distilată trebue să fie recent preparată (de maximum câteva ore). Timpul scurs între dizolvarea zaharozei şi prima sterilizare trebue redus la minimum posibil.

Soluţiunile de invertoză preparate după procedeul de mai sus, prezintă după sterilizare un pH ce variază între 3,5—4,5 (determinat ionometric).

Cum invertoza se injectează în unele cazuri în cantităţi mari, până la 200 ml, ne-am pus întrebarea dacă pH-ul scăzut al soluţiilor nu va constitui un inconvenient pentru administrarea intravenoasă.

După cum se ştie, concentraţia H-ionilor unei soluţiuni injectabile este recomandabil să fie identică sau cât mai apropiată de aceia a sângelui (pH = 7,3 — 7,5).

Pe de altă parte însă se ştie că sângele are o mare putere de tamponare.

In cazul soluţiilor de invertoză, cantitatea de acid clorhidric de 3,6 mg pentru 100 ml soluţie de invertoză este cu totul neglijabilă în raport cu puterea considerabilă de tamponare a sângelui.

Aceste consideraţiuni teoretice au fost verificate prin încercări biologice, injectându-se intravenos la iepure cantităţi de 10 ml invertoză pe kg de animal. Nu s'au înregistrat fenomene de embolie sau intoleranţă de nici un fel. Aceste rezultate ne-au permis să trecem la experimentări pe om.

In numeroasele încercări clinice executate, preparatul s'a dovedit foarte bine tolerat, neobservându-se nici un fel de incidente sau accidente.

Redăm mai jos câteva din concluziile la cari au condus controlul clinic:

„Am experimentat la bolnavii din Clinica Medicală a Spit. I. C. Frimu, soluţia de 20%, 33% şi 40% Invertoză pe care ne-aţi trimis-o.

Invertoza a fost administrată în doze variabile până la cele masive de 150—200 ml şi a fost perfect tolerată, nu am observat reacţiuni generale de intoleranţă imediate sau tardive.

Deasemenea, soluţiunea nu a determinat iritaţiuni endovenoase. Credem că soluţiunile dvs. de invertoză pot fi folosite în toate cazurile în cari există indicaţiuni de administrare ale soluţiunilor de glucoză".

ss. Prof. Dr. IAGNOV

„Vă comunicăm că s'a întrebuinţat în Clinica noastră invertoza trimisă de dvs. în concentraţie de 20, 33 şi 40% pe diferite cazuri şi că a fost foarte bine tolerată, nesemnalând nici un fel de accident".

ss. Prof. Dr. LUPU

„Invertoza pusă la dispoziţie de Institutul de Cercetări Farmaceutice ne-a dat rezultate foarte bune pe cale intravenoasă, atât în injecţii, cât şi în perfuzii. Preparatul este foarte bine tolerat, nu dă naştere la frisoane sau alte manifestări, chiar în cazurile de deficienţe hepato-renale grave".

ss. Prof. Dr. TH. BURGHELE

„Am încercat în Clinica noastră soluţiile de Invertoză de 20, 33 şi 40% la o serie de bolnavi hepatici, cardiaci, nefritici şi în cazuri de intoxicaţiuni acute grave. In toate aceste cazuri preparatul a fost foarte bine tolerat, neavând nici o reacţie febrilă sau de intoleranţă.

Putem afirma că din toate preparatele de Invertoză primite spre experimentare, acestea au fost cele mai bine tolerate. Credem, în concluzie, că preparatul dvs. trebue să fie cât mai repede pus la îndemâna bolnavilor, evitând prin aceasta neajunsurile pe care le întâlnim cu actualele preparate de invertoză aflate în comerţ".

ss. Dr. TIBERIU SPARCHEZ

„Vă comunicăm că am experimentat invertoza pe care ne-aţi trimis-o şi că la bolnavii la care a fost injectată pe cale intravenoasă, nu s'a observat nici o reacţiune (febră, frison), preparatul fiind bine tolerat.

ss. Prof. Dr. BRAUNER

„Experimentând în Spitalul nostru, fiolele de Invertoză 33, 40 şi 20%, trimise de dvs., am constatat că sunt bine suportate, administrate intravenos, neproducând nici o reacţie supărătoare".

ss. Dr. A. TOCILESCU

După aceste numeroase verificări clinice, Direcţia Industrială a Produselor Chimico-Farmaceutice a introdus în producţie în cursul anului 1950, procedeul preconizat de noi.

Până în prezent s'au fabricat şi pus în consum mari cantităţi de fiole, fără să se fi înregistrat vreo reclamaţie din partea corpului medical.

Procedeul propus de noi prezintă următoarele avantaje:

1) Conduce la soluţii de Invertoză foarte bine tolerate.

2) Simplifică considerabil aparatura, invertirea făcându-se direct în fiole, ceeace reduce investiţiile şi preţul de cost.

3) Reduce manopera şi consumurile specifice, ieftinind produsul.

4) Dat fiind simplitatea metodei şi a aparaturei, procedeul poate fi aplicat, la nevoie, şi în unităţile sanitare mici.

5) Institutul de Cercetări Farmaceutice a difuzat marilor spitale din Bucureşti această metodă pe care acestea au pus-o în practică. Deasemeni s'a adoptat această metodă şi de spitalele din provincie, ex: Spit. Unificat Oraşul Stalin, Spit. Unif. Nr. 1 Timişoara unde Tov. Dr. P. Goterbarm şi Anton Joan au realizat importante economii, pentru care merită toată lauda.

Concluzii

In lucrarea prezentă am studiat un procedeu de fabricare a soluţiunilor injectabile de invertoză, care să îngădue o producţie masivă în condiţii economice aşa cum este cerută astăzi, şi care să conducă la produse de calitate constantă bună.

Metoda aplicată în trecut nu se preta la o fabricaţie de proporţii mari, conducând la produse frecvent reclamate.

Procedeul propus constă în prepararea unei soluţii de zaharoză în concentraţia prescrisă, acidulată iniţial cu ClH. 0,1 n în proporţii de 1 ml%. Soluţia se înfiolează şi se sterilizează de două ori câte 30 minute la 105° cu pauză de 24 ore.

Soluţiile astfel preparate au un pH. 3,5—4,5 şi experimentate pe scară foarte întinsă s'au dovedit perfect tolerabile.

Procedeul propus prezintă faţă de vechiul procedeu avantajul unei mari simplicităţi, realizându-se pe deasupra economie de investiţii, materii prime şi manoperă.

BIBLIOGRAFIE

1. *Couzin* şi *Fagon:* Formularul preparatelor galenice de E. Belcot.
2. *Wilhelmly:* Traité de Chimie Generale W. Nernst p. 134.
3. Farmacopeea U.R.S.S. ed. VIII-a, 1946.
4. Farmacopeea Daneză, ed. IX, 1948.
5. *A. Goris, A. Liot:* Pharmacie Galenique, pag. 436.
6. *A. V. Paladin:* Manual de Chimie Biologică, pag. 257.

(Institutul de Cercetări Farmaceutice, Bucureşti)

Contribuţiuni la studiul botanico-farmacognostic al rizomului şi rădăcinei de Geum urbanum L.

Prof. PAPP C. - Iaşi

Academia R.P.R., Secţia Ştiinţelor Tehnice şi Agricole are prevăzut în planul de lucru valorificarea produselor vegetale din ţara noastră. Prin cercetarea pe baze ştiinţifice a plantelor utilizate în medicina poporană, arsenalul terapeutic este astfel îmbogăţit cu numeroase droguri noi.

Pentru aducerea la îndeplinire a acestui plan este necesar, ca în primul rând să se procedeze la identificarea plantelor medicinale indigene, prin perfecta cunoaştere a caracterelor lor morfologice şi structurale.

In studiul de faţă sunt cuprinse consideraţiuni cu privire la sistematica speciei Geum urbanum L. [1]) la caracterele morfo-anatomice ale sale, întrebuinţări şi posibilităţi de substituire.

Geum urbanum [2]) este o plantă destul de comună în flora noastră, face parte din familia Rosacee, fiind cunoscută popular sub diferite denumiri: Cuişoriţă, Cerenţel, Crânces, Ridichioară, Redichioară, Rădichioară.

1) In Şedinţa Academiei R.P.R., din 26 Iunie 1950, a fost prezentată de către prof. C. N. Ionescu, H. Varcovici şi R. Zissu nota III din ciclul „Contribuţiuni la valorificarea florei indigene cu privire la preparatele galenice din Geum urbanum L. ca succedaneu al preparatelor de ratanhia" (plantă exotică).

In cadrul acestei note sunt precizate următoarele:

„Pentru a verifica valoarea ei terapeutică, am preparat tinctura de cerenţel (Tinctura Gei Urbani) şi extractul fluid (Extr. fluidum Gei Urbanii). Produsele au fost analizate. Tinctura conţine 0,65% tanin, iar extractul fluid 1:1 conţine 6 g% tanin. Au fost identificate eugenolul şi saponinele.

Tinctura şi extractul de ratanhia preparate cu draga

1. *Consideraţiuni sistematice.*

Genul *Geum L* cuprinde 36 specii răspândite în zonele reci şi temperate ale ambelor emisfere. In flora noastră, se găsesc numai 5 specii spontane, din care numai una singură şi anume *Geum urbanum L.* are proprietăţi medicinale. Această specie face parte din subgenul *Eugenum,* secţ. *Caryophyllastrum* Ser.

Următoarele chei dichotomice rezumă caracterele principale ce deosebesc cele 5 specii care cresc pe cuprinsul ţării noastre:

1. Tulpina cu 1, rar cu 2 flori 4
1. Tulpina cu mai mult de 2 flori 2
2. Caliciul erect, brun roşcat, flori aplecate *G. rivale L.*
2. Caliciul reflect, flori erecte 3
3. Articolul superior al stilului de 3-4 ori mai lung ca cel inferior. Fructe sparsiu viloase . . . . . *G. urbanum L.*
3. Articolul superior al stilului de 2-3 ori mai lung ca cel inferior. Fructe lung păroase *G. Allepicum Jacq.*
4. Foliolele lat lobat-crenate *G. montanum L.*
4. Foliolele sunt profund fidate . *G. reptans L.*

Geum urbanum L. (Sp pl. ed. I 1753—500) Syn: *G. ambiguum* Schur, *G. caryophyllata* Bilib., *G. caryophyllatum* Pers., *G. Klattianum* Petern., *G. magellanicum* Cor., *G. robustum* Schur., *G. rubifolium* L., *G. sordidum* Salisb.

Numiri populare româneşti: Cerenţel, Crânceş, Cuişoriţă, Rădichioară, Redichioară, Ridichioară.

Denumiri: ruse: gravailat, gorotskoi; *germane:* echte Nelkenwurzel, Murzwurz, Hasengang, Heil aller Welt, Mannkraft, Garoffel; *franceze:* Bénoite, Herbe de Saint Bénoit, Herbe ou Racine bénite; *engleze:* Avens root; *italiene:* Cariofillate, Garofanaja, Erba di piaga, Erba benedetto, Ambretta selvatica.

Plantă perenă, prin rizom, înaltă de 30—90 cm acoperită cu peri fini. Frunzele bazale din 5—7 segmente neegale, dinţate, cu dinţi mai mult sau mai puţin ascuţiţi. Stipelele sunt lat rotunjite. Inflorescenţa formată din câteva flori mari, galbene. Caliciul după înflorire devine reflect. Carpelele cu stilul persistent, articulat, fin păros, îndoit în S, cu articolul superior de 3—4 ori mai lung ca cel inferior. Fructele sparsiu păroase.

Planta este comună în toată ţara, răspândită prin tufişuri, livezi, păduri. Infloreşte toată vara până în toamnă.

Ea este deasemenea răspândită în toată Europa, Asia şi America de Nord.

Geum urbanum L. se poate deosebi de celelalte specii spontane din ţară, în afară de caracterele organografice enumerate mai sus, şi prin faptul că rizomul are un puternic miros de cuişoare, de unde şi numele popular de „Cuişoriţă".

2. *Contribuţiuni morfo-anatomice.*

Produsul format din rizomă şi rădăcină se prezintă astfel:

a) *in toto,* alcătuit din rizomul uscat, recoltat în lunile Septembrie—Octombrie, sau primăvara, având dimensiuni variate, rar până la 5 cm lungime, de 6—20 mm grosime, de culoare cafeniu închis, este curbat sau alungit neasticulat (fig. 1) [1]) oblic, mai gros în partea superioară, astfel că se aseamănă cu un con subţire, iar la extremitatea inferioară pare că este secţionat. Suprafaţa este sbârcită, acoperită cu solzi negri-bruni şi cu rădăcini adventive colorate mai deschis de lungimi variate (1—5 cm) şi groase de 1—2 mm. Rădăcinile au suprafaţa acoperită cu multe creste transversale neregulate. Adesea pe rizom se găsesc şi resturile infe-

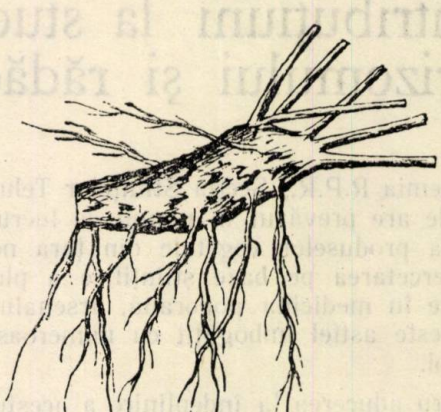


Fig. 1. — *Rhizoma et Radix Gei,* 1X, droga „in toto"

1) Figurile din text sunt executate de autor după materialul uscat, format din rizom în întregime (in toto), bucăţi (concis) sau pulvere (pulvis) obţinut prin măcinarea produsului şi apoi cernut prin sita Nr. IV (Farm. Rom. Ed. VI: secţiunile transversale prin rizom şi rădăcini, sunt făcute pe material uscat şi apoi fixat în alcool de 80°.

din import au arătat, la dozare, un conţinut în tanin de acelaş ordin de mărime, şi anume: tinctura 0,75 g% iar extractul 7,10% tanin.

In urma acestor rezultate, preparatele au fost trimise în experimentare clinică.

In uz intern, preparatele de Geum urbanum au fost experimentate ca antidiareice sub formă de picături.

Tinctura se administrează de 3—4 ori pe zi, câte 10—30 picături în apă, ceai sau sirop.

Experimentarea clinică s'a făcut la serviciul de Boli Interne al Spitalului Vasile Roaită, de către medicul primar conf. Tiberiu Spârchez, care conchide că preparatul este bine tolerat şi dă rezultate satisfăcătoare.

In uz extern, s'au obţinut rezultate bune ca înlocuitor a ratanhiaei în gingivite simple şi ulceroase (badijonări, paradontapotii diferite, etc.). Experimentările s'au făcut la Facultatea de Stomatologie de către conf. Andrei Nasch, care ajunge la încheierea că produsul are un efect astringent remarcabil, produce o spumă abundentă, care înlătură resturile alimentare şi congrenientele detaşate mecanic. Resorbţia substanţelor medicamentoase este uşurată prin acţiunea saponinelor (scăderea tensiunii superficiale), are un efect desodorant, durabil, bucuros acceptat de pacienţi.

In urma rezultatelor clinice, credem că extractul şi tinctura de Geum urbanum (plantă care creşte spontan la noi) pot înlocui cu succes preparatele de ratanhia, având în plus avantajul unui gust şi miros plăcut datorită prezenţei eugenolului.

2) Denumirea de Geum derivă dela cuvântul grecesc „geno", care înseamnă a da gust bun.

rioare ale tulpinilor (ramurilor) aeriene, precum şi baza peţiolurilor frunzelor, ce sunt fistuloase şi pubescente.

Secţiunea transversală făcută în rizom (rhizoma) este de formă oval unghiulară, deosebindu-se (fig. 2), o zonă corticală puţin desvol-

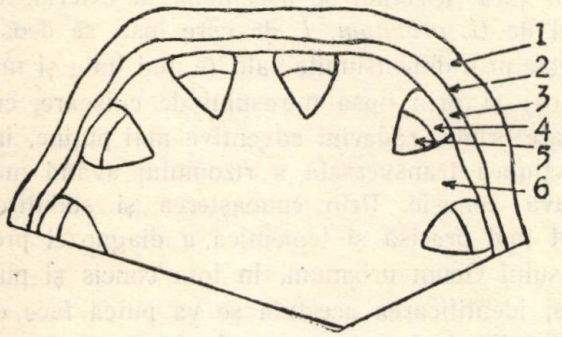


Fig. 2. — *Schema unei secţiuni transversale prin rizom (Rhizoma)*: 1 = suber, 2 = felogen, 3 = inel de colenchym, 4 = fascicol de liber, 5 = fascicol de lemn, 6 = măduva.

tată, ce are la bază un suber negricios şi o zonă internă, formată din colenchim cortical; mai în interior, se găsesc fascicolele libero-lemnoase dispuse neregulat, de formă şi dimensiuni neregulate, alb-cenuşii, ce se deosebesc uşor (chiar la o lupă ce măreşte de 10 ori), pe fondul roz-violaceu al parenchimului care alcătueşte restul de ţesut al rizomului. In contact cu aerul, ele iau o culoare cafenie, apărând ca un inel mecanic întrerupt, implântat într'un parenchim colorat violaceu, în celulele parenchimului (în medulă) sunt glande resinifere (celule), grăunţe de amidon şi ursine de oxalat de calciu (—50 μ).

Secţiunea transversală făcută în rădăcinile adventive *(radix)* prezintă 3—5 fascicole lemnoase, separate prin raze medulare în ale căror celule sunt grăunţe de amidon. In rizom se găsesc grăunţe de amidon, substanţe colorante, substanţe amare, oleu eteric format mai ales din eugenol (în proporţie de 22—40%), o mare cantitate de tanin (până la 30%,) şi un glucosid special. Datorită eugenolului, rizomul are un miros de cuişoare (Ol. caryophyllorum), de unde şi numele popular de „Cuişoriţă", ce s'a dat plantei. Rizomul este întrebuinţat ca înlocuitor al cuişoarelor „Flos Caryophyllorum", din care cauză produsul este cunoscut şi sub numele de Rhizoma Caryophyllata. Substanţa amară este galben amorfă, dă soluţii neutre, este puţin solubilă în apă, mai solubilă în alcool şi eter.

Cu alcali, apă de var, dă naştere la combinaţiuni solubile în apă, această substanţă fiind probabil de natură fenolică.

Rizoma şi Rădăcina de Geum se poate prezenta sub cele 3 forme: „in toto, concis şi pulvis".

a) „In toto" (vezi descrierea de mai sus).

b) „Concis" — se prezintă sub formă de bucăţi (fig. 3), formate din rizom şi rădăcini lungi

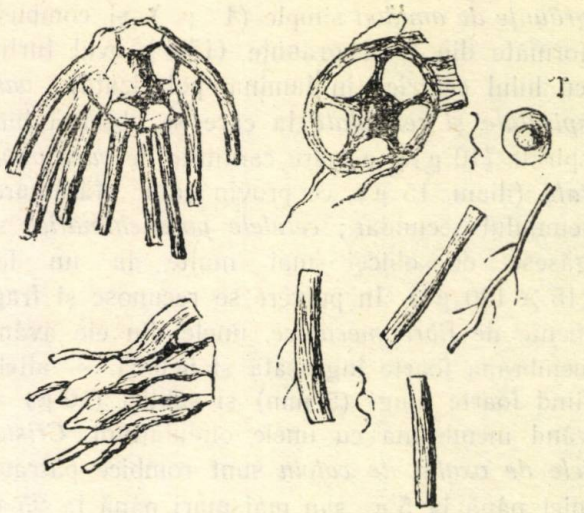


Fig. 3. — *Rhizoma et Radiz Gei*: 1,5× droga „concis", r = conturul unei secţiuni transversale prin rădăcină (5×).

de aproximativ 1 cm, ruptura rizomului este fibroasă. Secţiunea rizomului (concis) este mai mult sau mai puţin unghiulară, având o zonă circulară întreruptă, formată din fascicole de lemn, colorate în alb-cenuşiu, iar regiunea centrală medulară — prin uscare — devine concavă şi de culoare cafeniu-închisă. La suprafaţă bucăţile au un strat negricios de suber. Fragmentele de drogă provenite din părţile inferioare ale rizomului au un smoc de rădăcini arcuite, de culoare mai deschisă. Rădăcinile „concis" se prezintă sub formă de bucăţi lungi de 1—2 cm, groase de 1—2 mm, cu suprafaţa puţin sbârcită în lung, având însă dungi transversale mai pronunţate. In secţiunea făcută în rădăcini, se observă regiunea centrală formată din ţesut lemnos, ţesutul central parenchimatic fiind puţin desvoltat.

c) „Pulvis" — în care se deosebesc (fig 4):

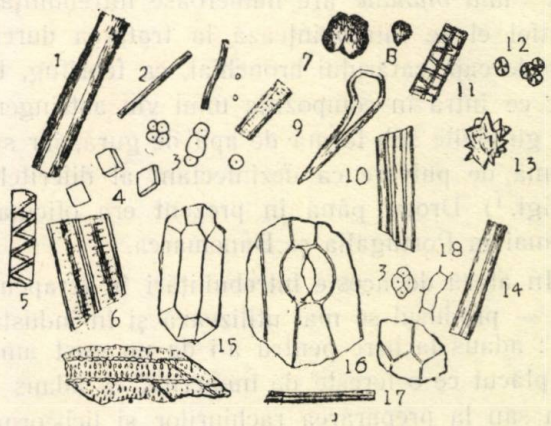


Fig. 4. — *Rhizoma et Radix Gei* (400×), droga „pulvis": 1 = porţiune de fibre, cu membrană la exterior puţin ondulată; 2, 10, 17, 14 = porţiuni din fibre mecanice cu pereţii groşi şi netezi; 3 = grăunţe de amidon, izolate şi compuse; 4 = cristale de oxalat de calciu; 5, 11 = fragmente de vase spiralate şi reticulate; 6 = porţiuni din vase punctate; 7, 8 = particule de pământ rămase pe drogă după spălare; 9 = peri scleroşi simpli, întregi sau sfărâmaţi; 12 = grăunţe de amidon în lumina polarizată; 15 = celule parenchimatice; 16 = celule epidermice, eventual şi cu stomate, de pe porţiunile inferioare ale ramurilor şi tulpinei; 18 = celule din ţesutul scoarţei.

grăunțe de amidon simple (4 μ) și compuse, formate din 2—4 grăunțe (15 μ) oval turtite cu hilul centric (în lumina polarizată), *vase spiralate și reticulate* la care se observă bine spirale (10 μ) și o mare cantitate de *vase punctate* (diam. 15 μ), ce provin din sfărâmarea lemnului secundar; *celulele parenchimatice* se găsesc de obicei mai multe la un loc (15 × 130 μ). In pulvere se recunosc și fragmente de *fibre mecanice,* unele din ele având membrana foarte îngroșată și netedă. — altele fiind foarte lungi (5 mm) și subțiri (10 μ) având membrana cu unele ondulațiuni. *Cristalele de oxalat de calciu* sunt rombice pătrate, mici până la 5 μ, sau mai mari până la 25 μ. Cele mici provin din sfărâmarea ursinelor. Rareori în pulvere se mai disting și *peri sclerași* simpli, întregi sau sfărâmați (50×15μ), cu membrana foarte îngroșată, proveniți din partea inferioară a tulpinei și a ramurilor sau a pețiolului rămase dela recolta produsului. Tot de aceeași proveniență sunt și *celulele epidermice,* printre care se observă adeseori stomate.

3. *Intrebuințări.*

Decoctul în apă din acest produs sau macerația în alcool de 70° sunt întrebuințate încă de mult timp în medicina veche, în tratamentul multor boli. Poporul român cunoaște întrebuințarea acestui decoct în vindecarea diareelor, dezinteriilor, iar macerația în rachiu constitue un remediu preventiv contra bolilor infecțioase.

Produsul *Rhizoma et Radix Gei* numit și *Radix Sana mundae* are numeroase întrebuințări. Astfel el se întrebuințează la tratarea durerilor de cap, catarului bronchial, ca febrifug, tonic ce intră în compoziția unui vin astringent, în gingivite sub formă de apă de gură, iar sub formă de pulvere ca dezinfectant al diferitelor plăgi.[1]) Droga până în prezent era oficinală numai în Portugalia și Danemarca.

In afară de aceste întrebuințări în terapeutică — produsul se mai utilizează și în industrii ca: adaus la bere pentru a-i da un gust amar și plăcut ce o ferește de înnăcrire, ca adaus la vin sau la prepararea rachiurilor și licheorurilor.

1) Deasemenea dat fiind rezultatele pozitive obținute s'a propus introducerea produsului în noua ediție a Farmacopeei R.P.R. și respectiv în practica farmaceutică sub formă de tinctură, extract fluid și sirop.

4. *Substituiri.*

Produsul *Rhizoma et Radix Gei* se poate confunda, din neindentificarea precisă a speciei, cu rizoame și rădăcini de *Geum rivale L.* plantă ce crește în locuri umede, pe malurile pâraielor din țară. Rizomul se aseamănă la exterior cu cel de *G. urbanum. L* de care însă se deosebește prin dimensiunile sale (e mai lung și mai gros) și prin lipsa mirosului de cuișoare, culoare brună, rădăcini adventive mai puține, iar secțiunea transversală a rizomului având măduva cenușie. Prin cunoașterea și stabilirea cât mai precisă și temeinică a diagnozei produsului Geum urbanum, in toto concis și pulvis, identificarea acestuia se va putea face cu ușurință din marele număr de droguri noi, care vor fi folosite în viitor în practica farmaceutică, ca urmare a valorificării plantelor medicinale indigene. Intr'adevăr, aplicând și în acest domeniu principiile avansate ale științei sovietice, în țara noastră se valorifică tot mai multe plante recoltate din flora spontană, îmbogățind pe de o parte arsenalul terapeutic cu noi medicamente, iar pe de altă parte, reușindu-se a se înlocui produsele vegetale de import, cu produse indigene ieftine, cu acțiunea fiziologică similară.

BIBLIOGRAFIE

1. *Borza Al.:* Conspectus Florae Romaniae, Cluj, 1948-49.
2. *Buia Al.:* Plantele noastre medicinale, Timișoara 1940.
3. Flora U.R.S.S. Rosaceae, X 1941.
4. *Gilg E.:* Pharmakognosie, 4 Aufl. Berlin, 1927.
5. *Ionescu N. C., Varcovici H., Zissu R.:* Contribuțiuni la valorificarea florei indigene. Nota III. Bul. Acad. R.P.R. II, 6, 1950.
6. *Leon N.:* Istoria medicală a poporului român. Ann. Acad. Rom. XXV 1903.
7. *Pantzu Z.:* Plantele cunoscute de poporul român, București, 1906.
8. *Prodan Iuliu:* Flora ed. 2, I. Cluj, 1939.
9. *Stancov S. S.* și *Tailev V. I.:* Determinator al plantelor superioare din partea europeană a U.R.S.S. Moskva 1949 (în limba rusă).
10. *Topa Emil:* Specii indigene de Leonorus L. din Secția Cardiaca D.C. Studii și cercetări științifice Acad. R.P.R. Filiala Cluj, II 3—4 (1949).
11. *Tschirsch:* Hand, d. Pharmakognosie, I, 3, Leipzig 1933.
12. Dicționarul enciclopedic al plantelor medicinale, eterice și otrăvitoare. Moskva 1949 (în limba rusă).
13. *Zemlinschi L. E.:* Lecarstvennâie rastenia S.S.S.R. Moskva 1951.

Dozarea volumetrică a iodurii mercurice

CIOGOLEA GH., TEODORESCU N., MORAIT GH.

Farmacopeea Română ed. VI-a nu prevede metode de dozare pentru unele substanţe medicamentoase, iar pentru altele, parte din procedeele indicate nu sunt dintre cele mai simple şi mai precise.

Pentru aceste motive, ne-am propus să studiem metodele de analiză cantitativă a substanţelor chimice medicamentoase înscrise în Farmacopeea Română ed. VI, începând cu compuşii mercurului.

Dintre cele două feluri de analiză cantitativă utilizate în mod curent, gravimetrică şi volumetrică, aceasta din urmă este cea mai avantajoasă. Folosind un material gradat cu precizie şi având experienţa de laborator necesară, se poate executa un mare număr de dozări într'un timp mult mai scurt decât prin metoda ponderală. De aci sforţările analiştilor de a extinde domeniul analizelor volumetrice la un număr cât mai mare de dozări. De aci şi cercetările întreprinse de noi cu scopul de a stabili metode volumetrice de dozare a compuşilor mercurului înscrişi în Farmacopeea Română ed. VI, în primul rând a iodurii mercurice.

Am început cercetările noastre prin studiul metodelor volumetrice găsite în literatura de specialitate.

Aceste metode se bazează fie pe trecerea iodului sau mercurului într'o formă solubilă, fie pe reducerea cationului Hg^{++} la mercur metalic, acesta fiind apoi dozat iodometric, etc.

In practică, metodele găsite în literatură prezintă în general neajunsuri; unele necesită prea multe operaţiuni, altele dau erori de dozare prea mari. Desigur că acestea sunt cauzele pentru care niciuna din aceste metode nu a fost adoptată de diferitele farmacopei.

Exceptând Farmacopeele Austriacă şi Norvegiană, iodura mercurică este înscrisă în toate celelalte farmacopei, dar dintre acestea numai Farmacopeea Sovietică ed. VIII prevede pentru iodura mercurică o metodă de dozare.

Menţionăm principiul metodei prevăzute în Farmacopeea Sovietică, care constă în tratarea iodurii mercurice cu zinc metalic când are loc reacţia de deplasare a mercurului metalic cu formare de iodură de zinc. Se separă apoi mercurul prin filtrare şi se dozează argentimetric anionul iod din iodura de zinc, după metoda *Volhard*.

Studiind practic metoda prevăzută în Farmacopeea Sovietică, constatăm:

a) Aceasta prezintă toate avantajele unei metode bune;

b) Ea poate fi aplicată la dozarea iodurii mercurice ca atare, în absenţa substanţelor dozabile argentimetric.

Farmacopeea Română ed. VI are înscrisă şi soluţia injectabilă de iodură mercurică, care se prepară cu iodură şi clorură alcaline, din care cauză metoda sovietică nu poate fi aplicată în acest caz.

Pentru a face metoda aplicabilă şi la această formă oficinală, am modificat-o în sensul că în loc de a doza anionul iod, noi dozăm cationul zinc.

Reacţia chimică ce stă la baza metodei de dozare constitue un sistem oxido-reducător, timpul necesar reacţiei fiind cel obişnuit pentru orice reacţie ionică.

Amintim că atomii metalici se transformă în ioni pozitivi prin pierdere de electroni. Tendinţa aceasta de ionizare este la unele metale mai pronunţată, la altele mai redusă. De exemplu, metalele alcaline au cea mai pronunţată tendinţă de ionizare, ocupând primul loc în seria tensiunilor electrochimice, iar unele metale transiţionale cum sunt Cu, Ag, Pd, Au, Hg. nu au această tendinţă decât într'o măsură slabă sau foarte slabă.

Metalele din prima grupă sunt uşor oxidabile, iar cele din grupa a doua sunt greu oxidabile.

Un metal mai oxidabil deplasează (precipită) un alt metal mai puţin oxidabil (mai nobil) decât el, din soluţia ionilor săi.

Aşa de exemplu, dacă se introduce o lamă de zinc într'o soluţie a unei sări de mercur, zincul trece în stare de ion, iar mercurul este precipitat după sistemul următor:

$$Zn + Hg^{++} \rightleftharpoons Zn^{++} + Hg$$

In acest caz, zincul şi mercurul formează o pilă electrică, iar zincul se disolvă şi mercurul precipită până când forţa electromotrice a sistemului devine practic zero. In soluţia finală, concentraţia ionilor de zinc este cu mult mai mare decât a ionilor de mercur; mercurul precipită practic cantitativ.

Studiind seria tensiunilor, care reprezintă potenţialele normale ale fiecărui element în raport cu cel al hidrogenului, constatăm că metalele comune au potenţialele proprii mici (negative) şi tendinţa de a elimina electroni (deci acţiune reducătoare), iar cele nobile au potenţialele proprii mari (pozitive) şi afinitate mai mare pentru electroni (deci metalele mai puţin oxidabile).

Seria tensiunilor este expresia însuşirii ce o au metalele oxidabile de a reduce (respectiv de a precipita) metale mai puţin oxidabile din soluţiile ionilor lor.

Această observaţie este deci valabilă şi pentru sistemul nostru:

$$Zn + Hg^{++} \rightleftharpoons Zn^{++} + Hg$$

în care zincul precipită mercurul metalic.

În cazul iodurii mercurice avem de a face cu o substanţă foarte puţin solubilă şi se ştie că în asemena cazuri se aplică legea masselor.

Să considerăm această substanţă în suspensie apoasă în care introducem o lamă de zinc In acest caz ia naştere sistemul :

$$Zn = Zn^{++} + 2e \quad (A)$$

şi sistemul :

$$Hg^{++} + 2e = Hg \quad (B)$$

Pentru a explica fenomenul de mai sus, trebue să avem în vedere forţa care transportă electronii. Intrucât zincul cedează electroni ionilor de mercur, atunci între sistemul (A) şi (B) se produce un curent electric, ceeace arată că între cele două sisteme există o diferenţă de potenţial. Ca urmare, în suspensia noastră ia naştere o reacţie de oxidare-reducere, în care oxidantul este Hg^{++}, iar reducătorul este Zn metalic, care are drept consecinţă eşirea din soluţie a unei cantităţi de ioni de mercur.

Cum produsul de solubilitate al iodurii mercurice nu-şi schimbă valoarea, trebue ca o nouă cantitate de substanţă să se disolve, respectiv să se disocieze în ioni Hg^{++} şi $2J^-$ şi procesul continuă până la disolvarea completă a iodurii mercurice, cu formare de iodură de zinc şi mercur metalic (legea masselor).

Tehnica metodei pentru HgI_2 solidă

Se ia în lucru 0,1—0,3 g iodură mercurică, cântărită la balanţa analitică, se aduce într'un pahar Berzelius cu circa 10 ml apă, se adaugă zinc pulbere, în cantitate dublă faţă de cantitatea teoretică şi se agită până la dispariţia complectă a iodurii mercurice (operaţia durează circa 5 minute). Se filtrează printr'un filtru cantitativ şi se spală de 4—5 ori cu câte 10—15 ml apă. (Soluţia este slab acidă din cauza hidrolizei iodurii de zinc).

Pentru a evita erorile rezultate din această hidroliză, se adaugă 1—2 picături roşu de metil şi apoi 1—2 picături HNO_3 pur, diluat ; indicatorul virează net în roşu. Se neutralizează aciditatea soluţiei cu NaOH 0,1 n. (virajul indicatorului la galben), se aduce soluţia la 70°-80°, se adaugă 2—3 picături fenolftaleină şi se titrează la roşu persistent, cu soluţie de NaOH 0,1 n.

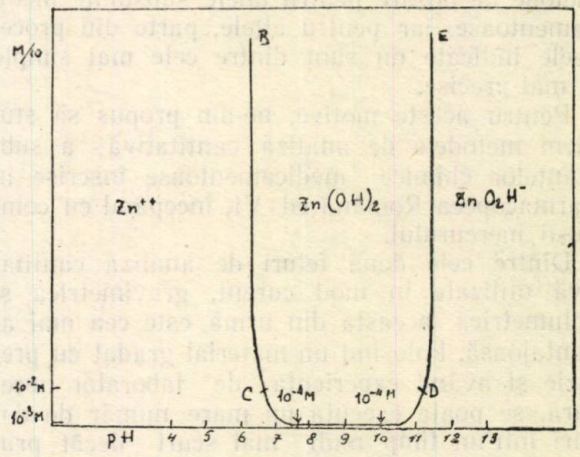
In calcule se ţine seama de volumul soluţiei de hidroxid de sodiu folosit pentru virajul la fenolftaleină :

$$1 \text{ ml NaOH } 0{,}1 \text{ n} = 0{,}022722 \text{ g } HgJ_2$$

Reacţiile chimice care stau la baza acestui procedeu sunt :

$$HgJ_2 + Zn = ZnJ_2 + Hg$$
$$ZnJ_2 + 2NaOH = 2NaJ + Zn(OH)_2$$

Curba de solubilitate a $Zn(OH)_2$ în funcţie de pH :



Hidroxidul de zinc începe să se formeze la pH 6,1 şi pH-ul variază puţin atâta timp cât ionii HO^- sunt utilizaţi în reacţia :

$$Zn^{++} + 2HO^- \longrightarrow Zn(OH)_2 \text{ (porţiunea BC)} \quad (I)$$

Când precipitarea este totală, pH-ul variază brusc (porţiunea CD) până la disolvarea $Zn(OH)_2$.

Disolvarea începe la un pH mai mare ca 10,5, conform cu ecuaţia :

$$Zn(OH)_2 + HO^- \longrightarrow ZnO_2H^- + H_2O.$$

De aci înainte pH-ul variază iarăşi puţin (porţiunea DE)

După cum se vede, traseul curbei de mai sus poate servi la dozarea sărurilor de zinc, căci porţiunea BC corespunde reacţiei (I) şi cantitatea de hidroxid de zinc precipitat este indicată de numărul de ml soluţie de NaOH întrebuinţaţi la titrare.

Hidroxidul de zinc — amfolit — se disolvă într'un mediu al cărui pH este mai mic decât 6,1 şi mai mare ca 10,5.

In tehnica folosită de noi, începerea formării $Zn(OH)_2$ este arătată de primul viraj (roşu de metil), iar precipitarea totală este indicată de virajul fenolftaleinei.

Dozarea HgI_2 în soluţii injectabile

In soluţii injectabile, mercurul se află sub formă de tetraiodomercuriat disodic $Na_2[HgI_4]$.

Acesta face parte din complexii cu stabilitate mijlocie. O caracteristică a acestor complexi este că soluţiile lor au atât proprietăţile ionilor complexi, cât şi a ionilor simpli.

In cazul de faţă avem un dublu echilibru :

$$Na_2[HgJ_4] \rightleftharpoons [HgJ_4]^{--} + 2Na^+$$

şi

$$[HgJ_4]^{--} \rightleftharpoons Hg^{++} + 4J^-$$

A doua disociere electrolitică a fost pusă în evidenţă, calculându-se cele două viteze de reacţie cu ajutorul indicatorilor radioactivi. Această din urmă disociere electrolitică are o valoare mult mai mică decât prima (fapt care explică de ce acest complex precipită cu unii reactivi ai mercurului şi nu precipită cu alţii). Totuşi, disocierea doua este suficientă pentru a crea un sistem *redox* şi a da loc reacţiei:

$$Zn + HgJ_2 = ZnJ_2 + Hg$$

cu precipitarea cantitativă a mercurului.

Tehnica metodei

Se ia în lucru conţinutul a 5—10 fiole (corespunzătoare la 0,10—0,20 g HgJ_2), se aduce într'un pahar Berzelius, se adaugă zinc pulbere în cantitatea arătată, se agită circa 10 minute şi se încălzeşte uşor la 40°—50°, se filtrează printr'un filtru cantitativ şi se procedează apoi după tehnica folosită la substanţa solidă.

Agitarea timp de 10 minute şi apoi o uşoară încălzire la 40°—50° sunt necesare, deoarece deplasarea mercurului din complex este astfel înlesnită.

T A B E L

cu rezultatele obţinute prin metoda indicată de noi la iodura mercurică ca atare şi în soluţie injectabilă

Cantitatea luată în lucru (grame)		Găsit la dozare	Eroare %
HgI_2 (ca atare)	0,1062	0,1068	+ 0,56
	0,1656	0,1665	+ 0,54
	0,2068	0,2069	+ 0,04
	0,2259	0,2244	— 0,66
	0,2364	0,2380	+ 0,67
	0,2354	0,2345	— 0,38
	0,2574	0,2583	+ 0,34
	0,3078	0,3066	— 0,38
	0,2486	0,2485	— 0,04
HgI_2 (sol. inject.)	0,1506	0,1496	— 0,66
	0,1506	0,1516	+ 0,66
	0,2008	0,2000	— 0,39

Concluzii

Metoda indicată de noi permite determinarea cantitativă a iodurii mercurice atât ca atare, cât şi sub formă de complex solubil — aşa cum se găseşte în soluţiile injectabile — erorile de dozare fiind cuprinse în limitele metodelor volumetrice.

Rezultatele obţinute ne îndreptăţesc să propunem această metodă pentru viitoarea ediţie a Farmacopeei noastre

BIBLIOGRAFIE

Farmacopeea Sovietică Ed. VIII-a.

B. V. Nekrasov: Curs de chimie generală.

M. L. Glinka: Chimie generală.

N. D. Crasovscki: Analiza cantitativă.

G. Charlot şi *D. Bézier:* Méthodes modernes d'analyse quantitative minérale.

S. Glasstone: Electrochimie de solutions.

R. Weinland: Chemie der Komplexverbindungen.

(Laboratorul de Chimie Analitică; Facultatea de Farmacie, Bucureşti)

O nouă metodă gravimetrică rapidă pentru dozarea strichninei

Prof. POPPER E., POPA L.-Cluj

Dozarea alcaloizilor constitue încă o problemă importantă în domeniul farmaceutic. Această problemă e cu atât mai dificil de rezolvat, cu cât ea cere de cele mai multe ori separarea alcaloizilor.

Metodele existente de separare a alcaloizilor, bazate în majoritate pe extracţie cu solvenţi organici în diverse condiţiuni, sunt dificile şi de cele mai multe ori dau erori mult prea mari.

Aceste motive au determinat ca una dintre preocupările Laboratorului de Chimie Analitică al Facultăţii de Farmacie din Cluj să fie cercetarea unor metode de separare şi dozare a alcaloizilor. Problema e vastă, iar noi ne aflăm numai în fază incipientă.

Aceasta constitue deci numai o notă preliminară. Problema întreagă o studiem atât prin metode chimice, cât şi fizico-chimice.

In cercetările chimice am ales ca prim obiectiv urmărirea comportării fiecărui alcaloid faţă de unul din cei mai comuni reactivi ai alcaloizilor, reactivul Mayer.

Reactivul Mayer este combinaţiunea complexă de tetraiodomercuriat de potasiu. El a fost propus în jurul anului 1830 pentru identificarea alcaloizilor; ulterior Mayer şi alţi cercetători au preconizat utilizarea acestui reactiv

în determinări cantitative volumetrice a alcaloizilor.

Alcaloidul cu care am început cercetarea a fost strichnina, alcaloid întâlnit destul de des în diverse preparate farmaceutice.

Cercetările noastre ne-au dus la câteva concluzii practice pe care le prezentăm în articolul de față.

Tratarea strichninei cu reactivul Mayer duce la formarea unui precipitat alb cu o compoziție stabilă, insolubil în alcool și eter, care se pretează la o determinare gravimetrică rapidă. Numeroase experimentări făcute ne-au confirmat acest lucru.

Incercările au fost făcute variind o serie de factori pentru a putea vedea cari ar fi cele mai bune condițiuni de precipitare. Astfel, s'a adăugat exces mare de reactiv, s'a făcut precipitarea sub agitare continuă și s'a lăsat să stea precipitatul timp variabil.

Am putut constata că, evident, agitarea continuă a favorizat depunerea precipitatului și că nici un alt factor nu a intervenit în sensul formării unor substanțe cu structură variabilă. Indiferent de aceste condiții, se obține o singură combinație perfect stabilă și insolubilă. Precipitatul se poate filtra chiar și din soluția opalescentă, nefiind necesar să se aștepte depunerea lui.

Analiza precipitatului obținut ne-a dus la stabilirea structurii complexului.

	Experimental	Teoretic
Hg.	22,13%	21,93%
I_2	27,64%	27,74%
Strichnină (N)	36,1 %	37,4 %
Apa (numai aceea din exterior)	5,87%	5,90%

Deci combinațiunea are următoarea structură:

$[Hg\ Str.(H_2O)_4]\cdot I_2\cdot H_2O$ cu gr · mol=914,96.

Complexul acesta nu e cunoscut în literatură. Se specifică numai că în determinările volumetrice, la o moleculă de strichnină corespunde una de reactiv, fără să se precizeze și alte date sau proprietăți asupra structurii complexului format.

Descrierea metodei.

Prepararea reactivului. Intr'un litru de apă se disolvă 13,546 g Cl_2Hg și 49 g IK. Se agită până la disolvarea complectă a precipitatului roșu de iodură mercurică formată, cu excesul de iodură de potasiu.

Se cântărește între 0,05—0,1 g sare de strichnină, se disolvă în circa 100 ml apă și se precipită cu reactiv Mayer în exces, agitând bine. Se lasă precipitatul să stea 15—30 minute până când se depune și apoi se filtrează prin creuzet filtrant. Se spală cu apă, apoi cu alcool și eter și se usucă în vid.

$F = 0{,}3655$ ..... $\log F = 1{,}56287$ raportat la strichnină bază.

Rezultatele obținute

Grame sare strichnină	Grame complex	% experim.	% teoretic	Eroare absolută
0,0599	0,1270	77,49	78,04	— 0,7 %
0,0752	0,1601	77,81	78,04	— 0,28%
0,1003	0,2129	77,58	78,04	— 0,59%
0,0828	0,1760	77,69	78,04	— 0,45%
0,1258	0,2665	77,43	78,04	— 0,75%
0,0903	0 1918	77,63	78,04	— 0,5 %
0,0904	0,2073	83,81	84,15	— 0,4 %
0,1017	0,2342	84,17	84,15	+ 0,02%

Concluzii

a) Metoda prezintă avantaj prin rapiditatea ei; dozarea se poate executa în maximum 30—45 minute.

b) Reactivul este foarte sensibil, astfel încât metoda se va putea aplica chiar și în diluții foarte mari.

c) După cum am arătat la începutul comunicării, scopul principal al acestor cercetări este de a ajunge cu ajutorul acestor combinațiuni complexe, bazați pe proprietățile lor, să putem izola alcaloizii dintr'un extract total, venind astfel în ajutorul industriei farmaceutice, secțiilor de plante medicinale, etc.

(Laboratorul de Chimie Analitică; Facultatea de Farmacie-Cluj)

INSTITUTUL DE CERCETĂRI FARMACEUTICE

Fişe tehnice elaborate de Secţia Galenică

INLATURAREA INCOMPATIBILITAŢII INTRE SOLUŢIA DE SULFATIAZOL DIN FIOLE ŞI SUBSTANŢE CU REACŢIE ACIDA.

Rp. Sulfatiazol 20% 1 fiolă a 5 cc
Sol. acid boric 3% . . . 30 ml

Fiolele conţin sarea de sodiu a sulfatiazolului care în prezenţa unei substanţe acide — în formula de mai sus acidul boric — pune în libertate sulfatiazolul ca atare, practic insolubil în apă, care se depune.

Pentru a evita formarea precipitatului, se recomandă înlocuirea acidului boric cu o cantitate echivalentă cu borax, menţinându-se astfel mediul alcalin necesar pentru ca sulfatiazolul sodic să rămână în soluţie.

Formula devine :

Sulfatiazol 20% 1 fiolă a 5 cc
Sol. borax 4,4% . . . 30 ml

Boraxul se disolvă în apa prescrisă, se amestecă cu soluţia de sulfatiazol din fiolă şi se filtrează.

PREPARAREA POŢIUNILOR CU LUMINAL ŞI CAFEINA.

Rp. Amidopirină . . . . 3 g
Luminal sodic . . . 1,50 g
Cafeină citrică . . 4 g
Apă de mentă . . 150 g

Efectuând preparatul după formula de mai sus, precipită luminalul (acidul feniletilbarbituric) datorită citratului de cafeină, care are reacţie slab acidă.

Pentru a evita această precipitare, se înlocueşte citratul de cafeină cu cafeină ca atare şi benzoat de sodiu, care are reacţie slab alcalină, câte 2 g din fiecare.

Se disolvă amidopirina în apă distilată la cald şi se adaugă luminalul sodic. Separat, se disolvă cafeina şi benzoatul de sodiu în apă distilată şi se amestecă cele două soluţii ; la urmă se adaugă apa de mentă, preparată din concetratul respectiv şi apă distilată.

Se obţine un produs limpede.

PREPARAREA UNGUENTELOR CU PRECIPITAT ALB DE MERCUR (SAU AZOTAT BAZIC DE BISMUT), OXID DE ZINC ŞI GLICERINA.

Rp. Precipitat alb de mercur . . . 2,5 g
Oxid de zinc . . . . . 5 g
Unguent glicerină (sau glicerină) 20 g

Rp. Subnitrat de bismut . . . . . 2,5 g
Oxid de zinc . . . . . 5 g
Unguent glicerină (sau glicerină) 20 g

Unguentele preparate după formulele de mai sus se înegresc în foarte scurt timp (10—15 minute).

Sub influenţa luminei, oxidul de zinc transformă glicerina în aldehidă glicerică, şi chiar dioxicetonă, care reduce sarea de mercur (respectiv cea de bismut) la mercur (respectiv bismut) metalic (reacţie fotochimică).

Inegrirea are loc la suprafaţă sau pe pereţii vasului, dacă acesta este din sticlă incoloră.

Stratul din interior, neinfluenţat de lumină, rămâne neschimbat.

Pentru a se evita înegrirea, este necesar să nu se lucreze la lumina zilei şi unguentul să se păstreze în borcane colorate.

Produsul se menţine astfel în bune condiţiuni.

Se recomandă a se prepara cantităţi mici.

Indreptar pentru munca la receptură

OPARI A., BRĂILEANU CL.

Laboratorul de Farmacie Galenică foloseşte din ce în ce mai mult experienţa practicei farmaceutice sovietice.

Una din preocupările de seamă ale corpului didactic este continua îmbunătăţire a calităţii medicamentelor. Pentru aceasta este necesar cunoaşterea naturii, proprietăţilor fizico-chimice şi a procesului tehnologic, legat de forma dată şi în raport cu calea de administrare.

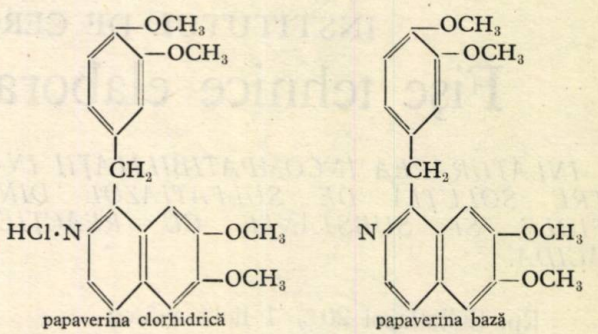
Prin legătura ce păstrăm cu terenul, putem aduna problemele legate de practica farmaceutică, probleme ce sunt experimentate în laborator şi apoi transmise terenului.

Exemplele de mai jos arată modul cum se face legătura cu terenul şi modul cum sunt rezolvate aceste probleme în laborator.

Rp. Luminali natrii . . . . . 0,20 g
Diuretini . . . . . 1,00 g
Natrii nitrosi . . . . . 0,10 g
Kalii bromati . . . . . 5,00 g
Papaverini chlorhydrici . . 0,20 g
Aquae destillatae M. f. sol. . 100,00 ml

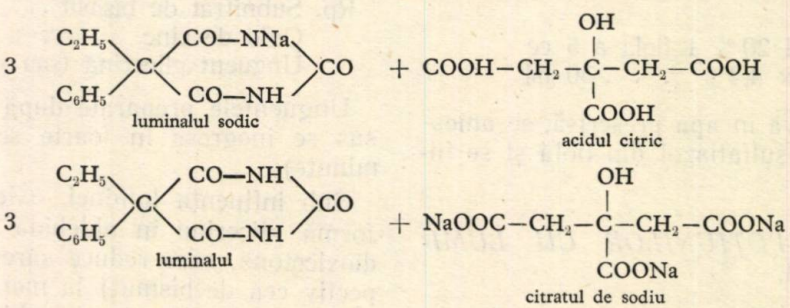
Datorită naturii componentelor, în acest preparat apar unele incompatibilităţi sesizate de către tehnicienii de pe teren, pe care aceştia încearcă să le înlăture prin diverse procedee, ce le analizăm în cele ce urmează :

1. Se solubilizează luminalul sodic, bromura de potasiu, nitritul de sodiu şi diuretina în 80 părţi apă, separat papaverina clorhidrică în 20 părţi apă şi soluţiile se unesc. Datorită luminalului sodic şi diuretinei preparatul are pH-ul 9—10. In aceste condiţii toate componentele rămân în soluţie, afară de papaverină, care în mediu alcalin precipită sub formă de papaverină bază, microcristale incolore, foarte puţin solubile în apă şi alcali.



Precipitatul format aderă la pereţii sticlei.

2. Se solubilizează luminalul sodic, bromura de potasiu, nitritul de sodiu şi diuretina în 80 părţi apă, separat papaverina clorhidrică în 20 părţi apă în prezenţă de acid citric ; soluţia finală este opalescentă şi devine clară la o nouă adăugare de acid citric. Preparatul are pH-ul 5—6. După aproximativ jumătate de oră, se observă formarea unui precipitat cristalin de acid fenil-etil-barbituric, foarte puţin solubil în apă rece, solubil în soluţii de hidroxizi şi carbonaţi alcalini cu formare de săruri.



In timp, tot din cauza reacţiei acide a mediului are loc punerea în libertate a teobrominei şi acidului salicilic.

Sub acţiunea luminei şi în mediu acid, soluţia se colorează în galben apoi în galben portocaliu datorită trecerii nitritului de sodiu în acid nitros, substanţă foarte reactivă, care poate acţiona ca agent oxido-reducător.

3. Se solubilizează luminalul sodic, bromura de potasiu şi diuretina în 80 părţi apă, separat nitritul de sodiu în 20 părţi apă. Se triturează papaverina la mojar cu 3 g mucilag de gumă arabică şi în suspensia obţinută se adaugă prima soluţie apoi a doua. Preparatul are pH-ul 8, din care cauză separă treptat papaverina bază, sub formă de precipitat caseos, care prin agitare nu trece omogen în suspensie.

4. Se solubilizează luminalul sodic, bromura de potasiu şi diuretina în 80 părţi apă, separat nitritul de sodiu în 20 părţi apă. Se triturează papaverina la mojar cu 3 g suc de liquiriţie şi 7 g glicerină. In suspensia de papaverină se adaugă prima soluţie şi apoi a doua. Preparatul are pH-ul 8. Papaverina bază se găseşte în suspensie sub forma unui precipitat fin. După sedimentare, prin simplă agitare, se repartizează uniform în masa lichidului. Menţinerea papaverinei bază în suspensie se datoreşte complexităţii compoziţiei chimice a sucului de liquiriţie (glicirizină, substanţe pectice, etc.), care influenţează asupra mediului.

După datele din literatură se poate folosi în locul sucului de liquiriţie extractul de liquiriţie.

S'a înlocuit sucul de liquiriţie cu extractul

moale de centaură, care conţine principii amari cu structură de hetero-glucozizi, având grupări polare hidrofile şi proprietăţi de emulgator. Se obţine un preparat care are pH-ul 8—9 şi în care papaverina bază precipită, fiind menţinută în suspensie fină. In timp însă, din cauza glicerinei precipită şi produşi secundari din extract, ceeace provoacă o precipitare abundentă.

Folosindu-se aceiaşi tenhică de preparare, dar fără utilizare de glicerină, se obţine o suspensie bună ; timpul de sedimentare este de cinci minute.

5. Deoarece prin folosirea sucului de liquiriţie şi a extractului de centaura se obţin preparate colorate, în scopul înlăturării acestui inconvenient, am întrebuinţat pentru suspensia papaverinei bază, dextrina şi glicerină, ştiut fiind că o serie de derivaţi ai hidraţilor de carbon naturali posedă proprietăţi de emulgatori.

Tehnica pe care o recomandăm este următoarea : se solubilizează luminalul sodic, bromura de potasiu şi diuretina în 80 părţi apă, separat nitritul de sodiu în 20 părţi apă. La mojar se triturează papaverina clorhidrică cu 1 g dextrină şi 5 g glicerină. In suspensia de papaverină se adaugă prima soluţie apoi a doua. Preparatul are pH-ul 8—9. Papaverina bază care precipită este menţinută în suspensie şi nu depune decât după zece minute. In aceste condiţiuni dozarea medicamentului lichid pentru administrare este asigurată

In tabelul ce urmează sunt rezumate experimentările făcute.

	Substanţe adăugate	Aspectul preparatului	pH-ul	Timpul de sedimentare	Observaţii
1	—	alb-gălbui, precipită papaverina bază	9—10	imediat	—
2	Soluţie acid citric 10% cât trebue	galben-portocaliu, precipită luminalul	5—6	30'	culoarea se intensifică
3	Mucilag de gumă arabică 3 g	alb-gălbui, precipită papaverina bază	8	2'	—
4	Suc de liquiriţie 3 g, glicerină 7 g	cafeniu închis, suspensie de papaverină bază	8	4'	—
	Extract de centaură 1 g, glicerină 5 g	cafeniu deschis, suspensie de papaverină bază	8—9	5'	precipitare abundentă
	Extract de centaură 1 g	cafeniu deschis, suspensie de papaverină bază	8—9	5'	—
5	Dextrină 1 g, glicerină 5 g	alb-gălbui, suspensie de papaverină bază	8—9	10'	—

Caractere şi control.

Preparatul se prezintă ca o suspensie de culoare alb-gălbue, gust slab amar, reacţie alcalină la turnesol.

Paralel cu prepararea interesează deopotrivă şi posibilitatea de control a produsului obţinut. Identificarea componentelor se face prin următoarele reacţii specifice :

a. Se concentrează 20 ml suspensie şi concentratul se ia cu 10 ml alcool cald, se filtrează şi jumătate din filtrat se evaporă iar rezidiul se dizolvă la rece în acid sulfuric concentrat, se obţine un lichid incolor, care la cald devine violet (papaverina).

b. Jumătate din soluţia alcoolică de mai sus se tratează cu 10 picături soluţie aproasă nitrat de cobalt (5:100) şi se alcalinizează cu amoniac : se obţine o coloraţie roşie violacee intensă (luminal).

c. 1 ml suspensie se diluiază cu 4 ml apă, se tratează cu nitrat de argint (5:100) : se obţine un precipitat slab gălbui, care se înnegreşte la lumină, insolubil în acid nitric şi greu solubil în amoniac (bromura de potasiu).

d. 1 ml suspensie se diluiază cu 4 ml apă, se acidulează cu acid acetic şi se adaugă câteva picături soluţie clorură ferică : se obţine o coloraţie violetă (diuretina).

e. 1 ml suspensie, la tratare cu difenil-amină în prezenţă de acid sulfuric concentrat dă o coloraţie albastră intensă la zona de contact (nitritul de sodiu).

Conservare. In sticle brune, bine închise, ferit de lumină. Se expediază cu menţiunea „a se agita înainte de întrebuinţare".

Rp. Streptomicini . . . . . 0,25 g
Vitamini A 30.000 U.I./cc . . 5 cc
Sulfathiazoli . . . . . 2,00 g
Vaselini } aa . . . . . 25,00 g
Lanolini }
M. f. ung.
D. S. extern

La prepararea acestei forme medicamentoase este necesar să se ţină seama de următoarele proprietăţi fizico-chimice ale componentelor :

— Streptomicina, substanţă foarte higroscopică, solubilă în apă soluţie, fiziologică, insolubilă în solvenţi organici, alcool, eter, acetonă.

— Stabilitatea în timp a soluţiilor apoase de streptomicină la temperaturi cuprinse între 7°—28°.

— Activitatea optimă a streptomicinei la pH 8—9.

— Inhibarea acţiunei streptomicinei în prezenţa clorurei de sodiu, potasiu, sulfat de sodiu, tartrat de sodiu, acetat de amoniu, glucoză.

— Vitamina A lichid oleos, solubilă în grăsimi şi disolvanţii acestuia, foarte uşor oxidabilă la aer şi lumină.

— Sulfatiazolul, substanţă solubilă în apă (1 : 2000), uşor solubilă în alcool, acizi minerali diluaţi şi hidroxizi alcalini.

In general, la prepararea unguentelor cu principii antibiotici este necesar ca sterilizarea ustensilelor să se facă în etuvă sau prin fierbere, iar excipientele numai la etuvă, deoarece prin sterilizare în autoclav în masa excipientului se produce adeseori o hidroliză cu formare de produse acide, datorită presiunei vaporilor şi temperaturei. Când totuşi sterilizarea excipientelor se face la autoclav, pentru prevenirea hidrolizei este bine ca înainte de sterilizare să se introducă în excipient substanţe tampon (fosfat de sodiu), care să menţină valoare pH-ului (pH=8).

Ţinând seama de aceste date şi pe baza cercetărilor de laborator, propunem următoarea tehnică de preparare.

Se sterilizează vasele şi toate obiectele la etuvă, sau prin fierbere, lucrând într'un spaţiu anume amenajat. Se cântăreşte streptomicina şi sulfatiazolul şi se triturează bine la mojar. Vaselina şi lanolina, prealabil sterilizate (60 minute la 110°), se topesc într'o capsulă de porţelan pe baia de apă. Excipientul topit şi semi-solidificat se încorporează în amestecul de pulveri. Dat fiind marea sensibilitate a vitaminei A în prezenţa aerului, luminei şi căldurei, soluţia oleoasă de vitamină A se adaugă la sfârşit după răcire.

Se triturează bine până la obţinerea unui unguent cu aspect omogen.

Caractere şi control.

Unguent de culoare alb-gălbui, vâscos, cu miros slab particular.

Pentru identificarea componentelor se fac următoarele reacţii specifice.

a. Se agită 3 g unguent cu 15 ml eter. Se filtrează printr'un filtru cu porii rari. Rezidiul se mai spală încă odată cu eter, după care se ia cu 3 ml apă şi se filtrează. Filtratul se tratează cu câteva picături soluţie cloramină 5% în prezenţa alfa-naftolului în soluţie alcalină: se obţine o coloraţie roşie-violacee (streptomicina).

Acelaşi filtrat la tratare cu nitrat de argint amoniacal formează un precipitat cenuşiu.

b. Rezidiul rămas după separarea streptomicinei se tratează cu 3 ml apă şi 5 ml soluţie normală de hidroxid de sodiu şi câteva picături sulfat de cupru 2% : se obţine un precipitat roşu-cenuşiu (sulfatiazolul)

c. 1 ml soluţie eterică iniţială, filtrată, se diluiază cu 2 ml eter şi amestecul se suprapune peste acid sulfuric concentrat: la zona de contact se produce o coloraţie roşu-brun, iar stratul de acid sulfuric capătă după câtva timp o fluorescenţă verzue (colesterina din lanolină).

d. 1 ml soluţie eterică iniţială, filtrată, se diluiază cu 2 ml eter, se adaugă câteva picături acid tricloracetic 10% : se obţine o coloraţie albastră pronunţată (vitamina A).

Conservare.

Pentru a păstra unguentul un timp mai îndelungat se recomandă introducerea de substanţe antiseptice, neutre faţă de principii activi şi ţesuturi (formol 0,05 : 100 p., clorocrezol 1 : 100 p., clorfenol 1 : 4000 p.).

Intrebuinţări.

Unguentul se prescrie în tratamentul fistulelor, plăgilor traumatice sau chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

1. *Carli Marcu:* „Medicamentele în terapeutică. Edit. de Stat 1848.
2. Farmacopeea Română, ed. VI-a, 1948.
3. *M. Morin:* „Streptomicina", Masson, 1949.
4. *G. Gauze:* „Problema antibioticelor în medicina sovietică", Edit. de Stat, 1951.
5. „Antibioticele". Actualităţi medicale. Edit. de Stat 1951.
6. *I. G. Cogan:* „Tehnologia formelor medicamentoase". Medghiz, 1952.
7. *I. M. Perelman* şi *B. H. Brodschi:* „Analiza formelor medicamentoase". Edit. de Stat, 1952.
8. Farmacopeea sovietică, ed. VIII-a, 1952.
9. *Institutul de Cercetări farmaceutice:* „Probleme de tehnică farmaceutică". Edit. M. S., 1952.
10. Revista „Farmacistul", R. P. Ungară, August 1952
11. *M. Nasta* şi *A. Brill:* „Chimioterapia în tratamentul tuberculozei". Edit. de Stat, 1952.
12. Revista „Farmacia poloneză", Nr. 4, 1952.

(Laboratorul de Farmacie Galenică; Facultatea de Farmacie, — Bucureşti).

CEAIUL DIURETIC *)

Ceaiul diuretic aparţine categoriei de plante tropicale, veşnic verzi. In momentul de faţă se cultivă cu succes în regiunile subtropicale sovietice.

Frunzele ceaiului diuretic conţin glucozidul ortosifonin, saponine, oleuri eterice şi multe săruri de potasiu, care posedă proprietăţi diuretice, ce depăşesc toate remediile din grupa cofeinei. Efectul diuretic este însoţit de o puternică eliminare din organism de uree, acid uric şi cloruri.

Datorită acestor proprietăţi ceaiul diuretic este întrebuinţat în afecţiunile renale acute şi cronice, însoţite de hidropsie, degenerarea epiteliului renal, albuminurie, azotemie şi formarea de calculi renali. El se întrebuinţează cu succes şi în cazurile de calculi biliari.

Rezultate deosebit de favorabile s'au observat la bolnavii de cord cu decompensări de gradul 2 şi 3. Ceaiul diuretic a fost întrebuinţat în locul Mercusalului împreună cu glucosizii cardiaci. Hidropsia şi astmul bolnavilor au dispărut sau şi-au redus intensitatea. In toate cazurile, care prezentau simptome accentuate de afecţiuni renale şi hepatice, agravate de o stare psihică a bolnavilor, s'au obţinut ameliorări prin întrebuinţarea ceaiului diuretic.

Sfatul Medical Ştiinţific al Ministerului Sănătăţii U.R.S.S. a aprobat introducerea ceaiului diuretic în practica medicală.

Ceaiul diuretic se întrebuinţează sub formă de infuzie a un gram frunze la 200 g apă, câte o jumătate de pahar odată, de două ori pe zi înainte de mâncare, preferabil înaintea dejunului şi prânzului. Efectul diuretic apare mai accentuat în a doua sau a treia zi. La o întrebuinţare îndelungată, de mai multe luni, ceaiul diuretic nu produce fenomene secundare, nu este comparativ toxic şi are o largă acţiune terapeutică.

In prezent s'au pus în vânzare primele tranşe din acest preţios remediu medicinal, cultivat în Staţiunea experimentală transcaucaziană a Institutului Unional de studii şi cercetări a plantelor medicinale şi aromatice, şi în sovhozurile de culturi medicinale ale Direcţiei Generale a Industriei Farmaceutice şi Tehnice.

RAHBUCH M.

E C M O L I N A*)

In ultima vreme, a fost larg experimentat noul antibiotic indigen „Ecmolina", ca remediu curativo-profilactic în gripă şi bronşită catarală acută a căilor respiratorii superioare. Cercetările experimentale au arătat că „Ecmolina" este singurul antibiotic care inactivează virusul gripei în vivo.

Lucrările de experimentare s'au făcut la Primul Institut de Medicină din Moscova şi la mai multe spitale din Regiunile Tula şi Moscova, precum şi de pe traseul Construcţiilor Canalului „V. I. Lenin" Volga-Don.

Tratamentul gripei şi bronşitei catarale acute a căilor respiratorii superiore cu „Ecmolina" şi „Ecomonovocilina" a dat rezultate pozitive. După administrarea lor se atenuează gravitatea bolii, se scurtează durata şi se împuţinează în mod net numărul complicaţiilor. Printr'un tratament profilactic cu „Ecmolina" şi „Penicilină" posibilitatea de îmbolnăvire de bronşită catarală acută a căilor respiratorii superioare se reduce la 1/2 sau 1/3.

Comitetul Unional de combatere a gripei a cercetat rezultatul experimentărilor cu „Ecmolina" şi a subliniat valoarea pe care o reprezintă preparatul pentru sănătatea publică.

RAHBUCH M.

NOTĂ CU PRIVIRE LA IDENTIFICAREA PAPAVERINEI

Fiind sesizaţi de unii tovarăşi farmacişti, că papaverina primită în farmacie nu ar corespunde, deoarece — prin tratare cu acid sulfuric concentrat — se produce efervescenţă (deci conţine carbonaţi), facem următoarea precizare:

In general alcaloizii ne vin în farmacie sub formă de clorhidraţi, deasemeni şi o serie de substanţe sintetice care nu sunt alcaloizi (novocaina, stovaina, etc). Aceşti clorhidraţi prin tratare cu acid sulfuric concentrat pun în libertate acidul clorhidric gazos producându-se efervescenţă.

Identificarea acestui gaz e destul de simplă, prin mirosul său înţepător, hârtia de turnesol albastră umectată cu apă se înroşeşte, iar o baghetă muiată în amoniac produce fum de clorură de amoniu.

E clar deci, că papaverina primită în farmacie nu conţine carbonaţi, efervescenţa observată datorindu-se formării acidului clorhidric gazos.

Se recomandă tovarăşilor farmacişti ca pe viitor să se adreseze Laboratorului Central pentru controlul medicamentelor din Bucureşti, str. Praga Nr. 6, în legătură cu orice nelămuriri sau dificultăţi tehnice, ce s'ar ivi în activitatea lor la mesele de analiză.

BERALL H.

* Din „Mediţinschi Rabotnic", nr. 31/1953.

*) Din „Mediţinski Rabotnic", nr. 16/1953.

Cum poţi deveni inovator?

IONESCU N. C.
Membru corespondent al Academiei R. P. R.

Articolul de faţă poartă ca titlu o întrebare: Cum poţi deveni inovator? In trecut răspunsul ar fi fost: să te naşti cu talent. Inventatorul era considerat ca o fiinţă rară, foarte deosebită de restul semenilor săi şi puţin cam originală. Inventatorul era socotit drept un om distrat care trăeşte cu capul în nori, care îşi introduce ceasornicul în apă fierbinte privind la ou câte minute să-l ţină, care înmoaie tocul în cafea şi duce călimara la gură.

Astăzi, în ţara noastră, părerile şi consideraţia faţă de inovator sunt cu totul diferite. Noi am început construirea socialismului. Ne găsim în plină desfăşurare a primului plan cincinal. In faţa clasei muncitoare stau sarcini cari constituesc mândria generaţiei noastre. La chemarea Partidului Muncitoresc Român, oamenii muncii au răspuns cu entuziasm, întrecându-şi angajamentele, spărgând normele, depăşind sarcinile de plan. In această bătălie eroică dar paşnică a construirii socialismului, a început să se desfăşoare întrecerea socialistă ca principal mijloc de mobilizare şi desvoltare a iniţiativei creatoare a maselor de muncitori. In cadrul întrecerilor socialiste şi mai ales a mişcării stahanoviste, treaptă superioară a lor, care a început să aibă reprezentanţi şi în ţara noastră, a apărut o intensă mişcare a inovatorilor. Rolul acestei mişcări în producţie are o însemnătate covârşitoare. Prin invenţii, inovaţii şi raţionalizări se ridică productivitatea muncii, se măreşte randamentul, se reduce preţul de cost, se îmbunătăţeşte calitatea şi, ca rezultat final, se ridică nivelul de trai în patria noastră. Lărgirea mişcării inovatorilor contribue la creşterea nivelului tehnic şi cultural al oamenilor muncii apropiindu-i tot mai mult de nivelul inginerilor, ceeace va contribui la ştergerea diferenţii dintre munca manuală şi cea intelectuală.

In această concepţie, inovatorul încetează de a mai fi o fiinţă ciudată, care s'a născut cu talent şi care apare extrem de rar. Inovator, poate şi trebue să devină fiecare om al muncii, care are o minte sănătoasă, ochi care ştiu să vadă bine realitatea înconjurătoare, imaginaţie şi mai ales perseverenţă.

In acest spirit este conceput articolul de faţă, care are drept scop de a da câteva indicaţii asupra felului cum se caută o temă de inovaţie şi a metodicei de rezolvare a ei.

Din ce în ce mai des se aud astăzi cuvintele ca: *descoperire, invenţie, inovaţie, perfecţionare, raţionalizare,* dar nu întotdeauna aceşti termeni sunt întrebuinţaţi cum trebue. De aceea, am socotit necesar să încercăm o precizare a lor.

Descoperirea înseamnă găsirea unui lucru care exista şi înainte, dar nu era cunoscut. De exemplu: descoperirea oxigenului în aerul atmosferic, sau descoperirea legii conservării materiei şi energiei, mişcarea de rotaţie a pământului, etc.

O invenţie înseamnă crearea unui lucru care nu a mai existat în lume. De exemplu: inventarea bicicletei, a maşinei cu aburi, radiotelegrafiei.

Intre aceste două noţiuni se face adeseori confuzie şi poţi auzi oameni care întreabă cine a descoperit aparatul de radio sau cine a inventat platina. Nu mai spun de acel elev care auzind că oxigenul este indispensabil pentru respiraţie şi că a fost descoperit în 1774, l-a întrebat mirat pe profesor cum respirau oamenii înainte de 1774 dacă oxigenul nu era încă descoperit.

Inovaţie înseamnă înnoire, crearea unui dispozitiv sau a unei metode noi. Deşi în noţiunea de inovaţie sunt cuprinse toate iniţiativele noi: invenţii, raţionalizări, perfecţionări, etc., în vorbirea curentă termenul de inovaţie se întrebuinţează pentru realizările mai puţin originale decât invenţiile sau de importanţă economică mai redusă, de obicei perfecţionări, raţionalizări, rezolvate cu mijloace din întreprindere.

In opera de creaţie ştiinţifico-tehnică se pot distinge diferite nivele de cercetare. Ele au fost bine reglementate în Uniunea Sovietică şi sunt pe cale de a se cristaliza şi la noi.

Problemele de cel mai înalt nivel ştiinţific având ca scop descoperiri cu caracter general sau invenţii care cer o vastă cultură ştiinţifică, se fac în cadrul Academiei.

Problemele de treapta a doua, cum ar fi punerea la punct a unor metode cunoscute din

literatură sau cercetări originale de mai mică întindere, care necesită totuşi o cultură ştiinţifică superioară şi o aparatură de laborator mai specială, se execută în Institutele de Cercetări departamentale, care colaborează şi cu cadrele din Institutele de învăţământ universitar.

Problemele izvorîte din producţie şi care pot fi rezolvate cu mijloacele din întreprinderi sau cu mici completări ale acestora, se rezolvă în laboratorul întreprinderii sau direct la locul de producţie, după cum este cazul.

Munca dusă la acest nivel conduce mai rar la o descoperire sau invenţie cu totul originală şi mai des la inovaţii. Să nu se subestimeze însă valoarea acestor inovaţii. Sunt unele idei simple, cari însă extinse prin schimb de experienţă capătă un efect de massă cu urmări economice considerabile. Prin asemenea idei simple, muncitorii din întreprinderile Moscovei şi împrejurimi au economisit în al treilea trimestru al anului 1948, 74 milioane kilovaţi — ore energie cu care se poate fabrica 100 milioane metri pânză sau 12 milioane perechi încălţăminte. Iată cum iniţiative ale muncitorilor, modeste în aparenţă, pot deveni opere mai importante decât cele mai strălucite invenţii, dacă sunt aplicate de milioane de oameni, într'o acţiune organizată.

Sectorul industriei noastre chimico-farmaceutice este un sector mic, iar mişcarea inovatorilor încă la început. Dar şi aci se poate cita cazul tovarăşilor Filip Sterah şi Geffner Falic, care printr'o simplă modificare a cutiei pentru Distosan au realizat o economie de peste 175.000 lei anual.

Pregătirea generală a inovatorului. Am spus mai înainte că orice om al muncii poate deveni inovator. La această situaţie, care îi va oferi foarte multe satisfacţii, se ajunge prin muncă stăruitoare şi pregătire temeinică. Ştiinţa şi tehnica din ţara noastră au la bază învăţătura marxist-leninistă. Materialismul dialectic ne dă cheia tuturor problemelor pe care le ridică viaţa. Nu poţi fi un bun inovator, după cum nu poţi fi un bun cetăţean, fără o bună pregătire ideologică. De aceea, inovatorii trebue nu numai să citească, ci să şi studieze operele clasice ale marxism-leninismului.

Pentru a fi un bun inovator trebue să ai atât o cultură generală cât şi o cultură de bază ştiinţifică. Muncitorul sau tehnicianul care în orele lui libere nu citeşte cărţi de literatură şi de ştiinţă, nu se poate ridica la o situaţie morală şi materială mai bună.

In 1928 I. V. Stalin într'o admirabilă cuvântare ţinută la al 8-lea Congres al komsomolului, spunea: „Există la noi oameni care sunt gata să preamărească lipsa noastră de cultură. Dacă eşti analfabet sau scri prost şi te lauzi cu starea ta de înapoiere, fiind muncitor dela „maşină", te bucuri de stimă şi de respect. Dacă ai eşit din ignoranţă, dacă ai învăţat şi ţi-ai însuşit ştiinţa, eşti străin, „te-ai rupt" de masse, ai încetat să fi muncitor.

Sunt de părere că nu vom face nici un pas înainte până când nu vom desrădăcina această barbarie şi sălbăticie... Clasa muncitoare nu va putea deveni adevăratul stăpân al ţării, dacă nu va şti să iasă din ignoranţă, dacă nu va şti să-şi creeze o intelectualitate proprie, dacă nu-şi va însuşi ştiinţa şi nu va şti să conducă economia pe baza ştiinţei.

Pentru a construi, trebue să şti, trebue să-ţi însuşeşti ştiinţa. Iar pentru a şti trebue să înveţi. Trebue să înveţi cu perseverenţă şi cu răbdare. Trebue să înveţi dela toţi — atât dela duşmani, cât şi dela prieteni, mai ales dela duşmani. Trebue să înveţi strângând din dinţi, fără să ai teamă că duşmanii vor râde de noi, de ignoranţa noastră, de starea noastră de înapoiere".

De atunci au trecut 25 de ani. Muncitorii şi tineretul din Uniunea Sovietică au citit, au învăţat cu stăruinţă, cu dârzenie, aşa cum i-a învăţat Stalin. Aceasta explică în bună parte succesele extraordinare pe care ei le-au realizat în cursul planului cincinal.

In sectorul nostru, inovatorul trebue să aibă noţiuni elementare măcar de fizică, de chimie, de farmacologie.

Aceasta în ce priveşte studiul individual. Reforma învăţământului însă a deschis larg porţile fiecărui om al muncii, până la cea mai înaltă calificare. Este destul să vrei şi să munceşti.

Pentru a fi inovator trebue să-ţi cunoşti temeinic meseria. Nu este întâmplător faptul că cei mai mulţi inovatori sunt şi fruntaşi în producţie. Invenţiile unui om nepregătit, care nu-şi cunoaşte specialitatea sa, merg numai „pe hârtie". Când se ciocnesc de realitate se sparg ca nişte baloane de săpun făcute de copii.

Inovatorul trebue să fie perseverent. Cu cât o problemă este mai interesantă, cu atât cere mai multă muncă şi ridică mai multe dificultăţi în rezolvare.

Nu pot încheia această parte fără a reaminti că în tabloul moral al inovatorului se disting ca trăsături principale spiritul de creaţie, patriotismul, devotamentul şi dragostea faţă de clasa muncitoare.

Cum se găseşte un subiect de inovaţie? Unele probleme care conduc la inovaţie se oferă singure. Ele ies din condiţiile producţiei şi se cer rezolvate. Astfel: o strangulare evidentă în producţie, reclamaţii numeroase ale unui anumit produs, etc. Aceste cazuri sunt rare. Rezolvarea lor se cere urgent şi de aceea ele sunt studiate în afara întreprinderii de obicei în Institutele de Cercetări.

Este preferabil însă ca tehnicianul sau muncitorul care aspiră la cinstea de a fi printre inovatori să-şi găsească el singur subiectul. Prin aceasta nu se realizează ca în primul caz înlăturarea unei deficienţe şi o revenire la normal, ci se aduce o contribuţie în plus la pro-

gresul tehnic general. Astfel când tov. Fulöp Iuniana, muncitoare la I.C.F. Nr. 2 a introdus un nou sistem de ştergere a fiolelor uleioase, prin care randamentul creşte de trei ori şi rebuturile scad, a avut o iniţiativă care merită să fie dată ca exemplu.

Pentru a găsi asemenea subiecte de inovaţie trebue să înfrângem în noi inerţia şi conservatorismul. Trebue să te întrebi tot timpul dece o anumită operaţie se face aşa şi nu altfel şi care este rostul şi justificarea ei. Să nu facem ca acel C.F.R.-ist din poveste, care toată viaţa încercase cu ciocanul osiile vagoanelor şi abia când a ieşit la pensie l-a întrebat pe inginer la ce servea ciocănitul osiilor.

Să examinăm critic tot ce se lucrează în întreprindere. In foarte multe cazuri vom constata că s'ar putea face mai bine. De multă vreme se ţese pânză cu războiul. Nimeni nu s'a întrebat dacă un om nu ar putea lucra în acelaş timp la mai multe maşini. Această întrebare şi-a pus-o şi a rezolvat-o după cum ştim cu toţii, omul sovietic şi atâţia stahanovişti dela noi. Această atitudine critică, revoluţionară, înnoitoare, vă va da nenumărate subiecte de inovaţii. Fiola se cunoaşte de o sută de ani. Nu s'ar putea elibera soluţiile injectabile şi în alte recipiente mai perfecţionate şi mai economice? Cele mai multe operaţii: filtrările, extracţiile, pulverizările, se fac în industria noastră şi în farmaciile noastre, cu aceiaşi tehnică în mare parte învechită. Aci, în modernizarea, mecanizarea şi automatizarea operaţiilor din industria farmaceutică şi farmaciile publice, este un câmp imens de lucru. Goethe spunea undeva: „oriunde te aşezi eşti în centrul universului şi pe orice pui mâna este un lucru nou“ ?

Stalin spune în Problemele leninismului: „ştiinţa tocmai de aceea se numeşte ştiinţă, pentrucă ea nu recunoaşte fetişe, nu se teme să ridice mâna împotriva a ceeace şi-a trăit traiul, împotriva a ceeace este vechi şi îşi apleacă urechea cu luare aminte la glasul experienţei, la glasul practicei“.

Nici noi nu trebue să ne sfiim să ridicăm mâna împotriva rutinei, a ceeace este vechi, perimat, nepotrivit cu ritmul producţiei socialiste.

O altă cale prin care se pot realiza inovaţii este prin analogie cu realizări din alte sectoare. De exemplu: presupunem că citeşti despre inventarea unei noi maşini de umplut sticlele de vin. Această invenţie te poate inspira ca să inventezi o maşină pentru umplutul fiolelor. Această cale însă presupune că tovarăşii muncitori citesc cât mai mult reviste şi broşuri de popularizare a ştiinţei, cum sunt de exemplu acelea ale Societăţii pentru răspândirea ştiinţei şi culturei şi altele.

In alegerea subiectelor trebue să avem în vedere că lumea nu stă pe loc şi că este important ceeace este nou şi în creştere şi nu ceeace tinde să dispară. A studia ani îndelungaţi o maşină care să producă curent electric la locuinţa săteanului este fără de rost, când există perspectiva apropiată ca întreaga ţară să fie electrificată şi cel mai îndepărtat cătun să primească din reţea energie electrică eftină. A te preocupa de perfecţionarea maşinilor agricole cu tracţiune animală este o pierdere de timp, când viitorul este al tractorului. A studia perfecţionarea fabricării unui produs depăşit de progresele terapeutice constitue consumarea unei energii preţioase ce se poate utiliza cu folos în altă problemă. A găsi un antibiotic, un medicament antituberculos eficilat, a contribui la perfecţionarea fabricării lor în ţară, iată probleme care merită să le închini toată puterea de muncă şi de gândire. Există însă şi unele aspecte negative în alegerea unui subiect de inovaţie, de care trebue să ne ferim. Voi da câteva exemple: în unele soluţii injectabile se adaogă substanţe care nu au nicio acţiune terapeutică, dar servesc la conservarea soluţiei pentru a face injecţia nedureroasă, etc. Un inovator care propune înlăturarea unei astfel de substanţe pentru a se realiza economii nu este inovator, ci nepriceput.

La Comisia Medicamentului din Sfatul Medical Ştiinţific se primesc uneori propuneri de inovaţii dintre care unele pot fi citate ca exemplu de ce nu trebue să propună un inovator.

O altă tendinţă care trebue combătută este aceea pe care o au unii tovarăşi din întreprinderi ca atunci când li se predă o metodă nouă de fabricaţie, din capul locului să o modifice pentru a realiza inovaţii. Prin aceasta se îngreunează foarte mult transpunerea unor procedee noi pe scară industrială şi menţinerea calităţii constante a produsului. Tehnicianul din întreprindere are datoria să aplice întocmai procedeul tehnologic şi să nu facă modificări în fabricaţie decât cu consimţimântul scris al colectivului care a cercetat metoda. El este liber însă, cu aprobarea conducerii întreprinderii, să facă cercetări în mic pentru a aduce orice perfecţionare, dar după regulile unei cercetări sistematice, aşa cum se va arăta mai departe.

Pentru a uşura găsirea unor subiecte de inovaţii folositoare, ne permitem a atrage atenţia asupra capitolelor care interesează în mod deosebit producţia:

1. *Mecanizarea operaţiunilor manuale.* In industria farmaceutică munca manuală reprezintă încă un procent foarte mare. In acest domeniu sunt posibile foarte numeroase invenţii şi inovaţii relativ uşor de realizat. Dăm ca exemplu centrifuga de spălat fiole dela Intreprinderea Nr. 7 a tov. Mihăilescu sau fabricarea armăturilor de siringă prin presare în loc de strungire, realizată de colectivul tov. Gh. Andronache dela RECAS.

— *Reducerea rebuturilor.* Analizarea cauzelor care dau loc la rebuturi poate conduce la inovaţii foarte preţioase. Cu acest prilej amintim de iniţiativa lui Alexandru Ciutchin, stahanovist sovietic, care a lansat întrecerea socia-

listă pentru titlul „echipa de calitate excepţională". Mii de muncitori sovietici s'au încadrat în această mişcare. Rezultatul a fost că rebuturile au scăzut simţitor iar unele echipe care înainte dădeau 90% produse de primă calitate, acum produc o marfă care se recepţionează 100% cu menţiunea excepţional.

Şi la noi s'a făcut la început greşeala de a se insista asupra realizării cantitative şi valorice a planului, pierzând din vedere importanţa calităţii, lucru deosebit de grav mai ales când este vorba de medicamente, deci de asistenţa medicală. In această privinţă N. Anapschi în cartea sa „Valoarea lucrurilor mărunte" spune: „Goana după cantitate în dauna calităţii, neglijenţa în muncă, nerespectarea regulilor tehnologice, dovedesc o atitudine nebolşevică, necomunistă, faţă de muncă. Nu trebue să uităm că Partidul, tov. Stalin, cer cadrelor conducătoare din sectorul economic şi cadrelor de Partid din întreprinderile noastre, să-şi îndeplinească planul nu numai în ce priveşte cantitatea de produse livrate, ci şi calitatea acestora, întrucât orice produs de calitate proastă, sileşte pe consumator să piardă mult timp, forţe şi mijloace pentru a repara şi lichida defectele".

Imbunătăţirea calităţii medicamentelor. In sectorul nostru problema calităţii este deosebit de importantă. Un fir de catgut nesteril, o fiolă injectabilă de calitate proastă, pot produce urmări din cele mai grave. Dacă bolnavul nu-şi pierde viaţa, poate rămâne cu infirmităţi serioase, creşte timpul de spitalizare, suferinţa lui fizică, etc. Un medicament de calitate inferioară poate face zadarnice toate sforţările medicilor. De aceea, se recomandă în mod insistent muncitorilor din producţie să-şi aleagă teme pentru inovaţii cu deosebire, din capitolul luptei pentru calitate.

Tehnicienii din Institutul de Cercetări Farmaceutice (ICEFARM) au adus numeroase contribuţii la îmbunătăţirea calităţii medicamentelor. Este regretabil că tehnicienii din întreprinderi, care cunosc mult mai bine problemele din producţie şi-au luat subiecte mai mult de fabricaţii noi, mai greu de rezolvat cu mijloacele lor, dând o foarte mică atenţie inovaţiilor pentru menţinerea şi ridicarea calităţii produselor.

— *Mărirea randamentului maşinilor.* Se pot realiza uneori cu mijloace foarte simple obţinându-se totuşi rezultate impresionante. Aşa de exemplu şeful de echipă sovietic Sanaev a mărit printr'un procedeu foarte simplu viteza lanţurilor dela maşina de tăiat caramele, ridicând prin aceasta de trei ori producţia. Această inovaţie simplă s'a generalizat numai decât şi în celelalte fabrici, permiţând depăşirea planului şi reducerea preţului de cost.

Şi la noi în ţară, în cadrul „Lunii Inovatorilor" tovarăşii muncitori dela I.C.F. Nr. 16 Iaşi şi-au propus să mărească randamentele la moara de unguente şi la moara de făină de muştar.

— *Reducerea preţului de cost prin economia de materiale.* Dacă se examinează atent orice proces tehnologic, se constată aproape întotdeauna posibilităţi de a reduce consumul de materiale. Aşa de exemplu în Uzina Sovietică Gazopribor a fost simplificată construcţia contorului de gaze, care în loc de două sertăraşe va avea numai unul. Prin aceasta se consumă de trei ori mai puţine metale neferoase pentru construirea lui, preţul revine de două ori mai eftin, contorul fiind în acelaş timp mult mai rezistent decât înainte.

Inovatorii noştri trebue să aibă aici în vedere în special economisirea de metale neferoase.

— *Inlocuirea produselor importate cu materii din ţară.* Deşi inovaţiile în această direcţie comportă cercetări mai adânci în laborator, sunt şi cazuri unde problema se poate rezolva cu mijloace simple.

— *Mărirea productivităţii muncii* trebue să fie o preocupare permanentă a inovatorilor noştri. In cadrul Lunii Inovatorilor, I.C.F. Nr. 16 şi-a propus de exemplu creşterea productivităţii muncii la învelitul ovulelor şi supozitoarelor.

— *Valorificarea deşeurilor* aduce în circuitul economic bunuri care înainte se pierdeau. Luând exemplul Uniunii Sovietice şi muncitorii noştri din alte sectoare au ajuns la rezultate foarte frumoase în valorificarea deşeurilor. Se realizează încălţăminte estetică, sandale, genţi şi alte obiecte utile din deşeurile de piele care cad la croit, obiecte metalice pentru uz casnic din deşeuri de tablă, etc. In sectorul nostru ICEFARM a pus la punct o metodă de preparare a anestezinei şi a vitaminei H_1 din deşeurile ce rămân la prepararea medicamentului antituberculos Tebezon sau TB_1. Deasemeni se menţionează extragerea lactozei din zerul de lapte, etc.

Pe aceiaşi linie, I.C.F. Nr. 4 îşi propune în cadrul Lunii Inovatorilor, recuperarea acidului salicilic din apele mume şi de spălare, iar I.C.F. Nr. 5 recuperarea oleului de parafină dela controlul bacteriologic şi transformarea deşeurilor de tub de sticlă în tuburi pentru comprimate. I.C.F. Nr. 2 îşi propune valorificarea lipoizilor din glandele suprarenale, deşeu rămas la prepararea adrenalinei. I.C.F. Nr. 3 îşi propune recuperarea sublimatului şi a altor substanţe care se pierd în procesul de fabricaţie.

Tot din această categorie se poate da ca exemplu valorificarea apelor ce se scurg la Govora după ce bolnavii au făcut bae. Prin metoda pusă la punct la Inst. de Cercetări Farmaceutice, se extrag cca. 30 g rod la fiecare tonă din aceste ape, care până acum curgeau la canal în cantitate de peste 10 vagoane pe zi, în timp ce ţara sacrifica valută pentru a importa iod. Metoda va fi extinsă şi la apele din regiunea petroliferă cari rezultă ca deşeu la

dezemulsionarea petrolului, în cantităţi enorme.

— *Valorificarea materiilor prime naturale* constitue un izvor nesecat de inspiraţie pentru inovatori. In sectorul nostru valorificarea plantelor medicinale, a glandelor animale şi a minereurilor prin transformare în medicamente trebue să reţină în primul rând atenţia inovatorilor. Ca exemplu se pot cita lucrările tovarăşilor dela Inst. de Cercetări Farmaceutice care în colaborare cu cei dela Intreprinderile Nr. 6 şi 16, au pus în producţie atropina din belladonă, digitozidul (medicament cardiotonic), filixona şi filicina, substanţe cari până acum se importau în timp ce noi exportam materia primă brută. In mod analog, tovarăşii dela I.C.F. Nr. 2 au realizat extragerea adrenalinei din capsulele renale. Cercetătorii dela Institut în colaborare cu tehnicienii şi muncitorii dela I.C.F. Nr. 9 au reuşit să prepare medicamente bismutice din bismut românesc, precum şi diferite săruri de mercur.

In cadrul Colectivului de Chimie Farmaceutică al Academiei R.P.R., s'a pus la punct o metodă de preparare a hidroxidului de magneziu din apa Mării Negre prin simplă precipitare cu var sau cu dolomită calcinată.

Valorificarea resurselor naturale ale patriei noastre trebue să preocupe cu precădere pe inovatori, căci ea reprezintă calea care duce la abundenţă, la un nivel de viaţă mai ridicat.

Inainte de a încheia această enumerare incompletă a problemelor celor mai importante din care inovatorii se pot inspira pentru a găsi subiecte de lucru, este necesar să se dea un sfat. Orice idee, oricât de neînsemnată sau de îndrăzneaţă, fie chiar şi absurdă la prima vedere, ar veni în minte ca subiect de cercetare, trebue notată. Chiar dacă în prezent cunoştinţele teoretice sau stadiul ştiinţei nu permite rezolvarea ei, se poate ca peste câtiva ani această soluţionare să devină posibilă. Şi mai e ceva. Tinerii au imaginaţie, dar nu au experienţă. Aceasta se câştigă cu timpul. Foarte mulţi cercetători realizează la maturitate şi bătrâneţe idei de lucru pe care le-au avut când erau tineri.

Cum se studiază un subiect de inovaţie. Metodica utilizată în rezolvarea unei probleme, chiar de importanţă mai redusă, nu trebue să difere în principiu de aceea care se aplică în cercetările ştiinţifice de nivel înalt. In general în cursul cercetării se disting următoarele faze succesive :

1) documentarea; 2) faza de laborator sau miniatura ; 3) analiza fizico-chimică şi biologică ; 4) sondajul clinic ; 5) studiul tehnico-economic ; 6) faza pilot ; 7) experimentarea clinică largă ; 8) omologarea produsului ; 9) fază semi-industrială ; 10) punerea în fabricaţie.

Aceste faze nu sunt toate obligatorii pentru orice problemă.

1. *Documentarea.* Inainte de a trece la partea experimentală, inovatorul trebue să se documenteze asupra subiectului. El va citi în tratate şi în reviste de specialitate tot ce găseşte în legătură cu subiectul său, precum şi legile şi principiile generale care îi pot servi. Această aşa numită literatură a subiectului o va trece într'un caet special al problemei, însemnând cu grije, autorul, numărul revistei, anul, etc.

Fără o bună documentare riscăm să ne rătăcim pe căi greşite, să ne împiedicăm de dificultăţi cari ne ţin foarte mult în loc sau să inventăm lucruri realizate de alţii cu mult înaintea noastră.

După ce ne-am documentat asupra subiectului, ne facem o aşa zisă *ipoteză de lucru,* care cuprinde modul în care înţelegem să studiem şi să rezolvăm problema. Apoi un plan de lucru desfăşurat în timp.

2. *Faza de laborator.* Primele încercări experimentale se fac în proporţii mici în laborator. Aceasta pentru a nu consuma inutil cantităţi mari de materiale şi a evita riscurile de accidente (explozii, intoxicaţii, incendii, etc.) totdeauna posibile într'un domeniu necunoscut.

După primele *tatonări* se execută în laborator *şarje* mai mari care nu depăşesc în general 1% dintr'o şarjă industrială.

3. *Analiza fizico-chimică şi biologică.* Produsul obţinut în laborator este trimis la analiză, pentru a verifica dacă el corespunde din punct de vedere al identităţii, purităţii, toxicităţii şi activităţii terapeutice. Dacă analiza arată deficienţe calitative, remedierea lor se face prin continuarea cercetărilor în fază de laborator.

4. *Sondajul clinic.* Produsul, care s'a dovedit la analiză corespunzător, se experimentează într'o clinică de specialitate, indicată de către Sfatul Medical Ştiinţific. Dacă produsul s'a dovedit eficace şi bine tolerat se trece la faza următoare. In caz contrar se continuă cercetările în laborator sau se renunţă la problemă, după caz.

5. *Studiul tehnico-economic.* Când studiul s'a terminat în fază de laborator cu rezultate pozitive, se face un calcul aproximativ al preţului de cost, al investiţiilor, se examinează posibilităţile de realizare în ţară a procedeului. Această examinare trebue făcută într'un colectiv de specialişti în spirit cât mai critic. In urma acestui examen, se continuă cercetările în laborator, pentru eliminarea imperfecţiunilor constatate. Uneori este necesar ca problema să fie reluată dela început, schimbând complet ipoteza de lucru. De exemplu, procedeul propus iniţial de ICEFARM pentru prepararea filicinei a căzut la acest examen tehnico-economic pentrucă produsul era prea scump. Schimbându-se ipoteza de lucru s'a inventat un procedeu complet original, care în loc de disolvanţi organici (eter, benzină) întrebuinţează apă şi în loc de oxid de magneziu sau de bariu, var. Prin această metodă

prețul a scăzut considerabil, obținându-se un produs calitativ superior aceluia din procedeul inițial inspirat din literatura străină.

Din acest exemplu se vede cât de important este examenul tehnico-economic. El trebue făcut înainte de a trece la încercări de proporții mai mari.

6. *Faza pilot.* Experimentarea în fază pilot are de scop stabilirea aparaturii industriale. In laborator se lucrează în general în vase de sticlă, pe când în industrie în aparate de metal sau material ceramic. Natura materialului este foarte importantă. Unele metale impurifică produsul, altele pot schimba mersul reacției, altele sunt atacate rapid, ceeace duce la deteriorarea instalației. De aici necesitatea de a construi în miniatură aparate din același material din care se proectează a se face instalația mare. Incercările în fază pilot se fac cu cantități de ordinul 10% dintr'o șarjă industrială.

7. *Experimentare clinică largă.* După ce cercetările s'au terminat în fază pilot, produsul este analizat cum s'a arătat la fază de laborator și trimis Sfatului Medical Științific, pentru experimentare clinică largă. Substanța se trimite condiționată în forme galenice corespunzătoare, însoțită de buletinul de analiză fizico-chimică și biologică, de modul de întrebuințare, indicațiuni, posologie și toată literatura medicală necesară. Experimentarea se face în mai multe clinici din țară pe baza unui protocol stabilit de Comisia Medicamentului din cadrul Sfatului Medical.

8. *Omologarea produsului.* Rezultatele experimentării clinice sunt centralizate la Sfatul Medical Științific și examinate de Comisia Medicamentului. In urma desbaterilor, aceasta propune conducerii Ministerului, respingerea sau omologarea produsului, adică introducerea lui în terapeutică în mod oficial. Ministerul, în cazul când aprobă omologarea, dă o decizie de punerea lui în fabricație.

9. *Faza semi-industrială.* Când produsul se cere în cantități foarte mari sau când metoda de fabricare este complicată ca aparatură și tehnică, de exemplu: fabricarea iodului, a P.A.S.-ului nu se trece direct dela pilot la producție industrială mare, ci se mai intercalează o fază numită semi-industrială. Aceasta se realizează într'o instalație care produce cam a zecea parte din cât va fi producția industrială. Ea funcționează într'o întreprindere productivă și produsul este comercializat. In aceste cazuri, ordinul șarjelor în pilot și laborator devin 1% respectiv 0,1% din șarja industrială.

10. *Punerea în fabricație.* Pe baza experienței din faza semi-industrială se proectează și se pune în funcțiune instalația mare care va acoperi nevoile interne, eventual și ale comerțului exterior.

Inovatorii sunt de obicei foarte grăbiți. De aceea anunță adeseori că au rezolvat problema când le-a reușit primele încercări în laborator. In realitate faza de laborator nu reprezintă în cele mai multe cazuri nici 5% din efortul și timpul necesar terminării problemei. Dificultățile cele mai mari se ivesc abia în faza pilot și ele cresc în măsura în care ne apropiem de faza industrială. Sunt cazuri în care greutățile tehnice din ultima fază sunt așa de mari încât nu pot fi trecute și se renunță la fabricație, deși în laborator substanța este preparată cu multă ușurință. Este cazul fenacetinei a cărei fabricație a fost inițiată în 1948 odată cu acidul salicilic, aspirina, fitina, oxichinoleina, etc. Pe când toate aceste fabricații au ajuns în producție curentă și la o cantitate corespunzătoare, fabricarea fenacetinei nu a putut fi realizată în condițiuni satisfăcătoare decât în prezent, și cu ajutorul tehnic sovietic deși în această problemă au lucrat cele mai bune cadre ale Direcției Industriei Medicale.

Iată dece recomandăm inovatorilor noștri toată prudența când anunță o problemă ca terminată. Să nu se uite că o problemă este terminată numai când a intrat în producție industrială. Tot atunci inovatorul are și dreptul la toate recompensele legale.

Mijloace de rezolvare. — După cum se vede dela fixarea subiectului și până la terminarea lui e o cale lungă și uneori grea. Fără îndoială că sunt și inovații care pot fi realizate cu mijloace simple și într'un timp scurt. Este de dorit să antrenăm cât mai mulți oameni ai muncii și în rezolvarea problemelor mai dificile. Bineînțeles că ei nu le vor putea rezolva singuri. De altfel nici cei mai mari savanți nu mai lucrează astăzi decât în colectiv. Dacă în secolul al XIXlea, Mendeleev a realizat singur sistemul periodic al elementelor, dacă Pasteur a descoperit singur microbii, aceasta era posibil în stadiul de atunci al științei și societății.

In alcătuirea capitalistă în plină desvoltare individualismul este o regulă și în materie de cercetare. In țara socialismului, ca și în țările în care se construește socialismul, munca în colectiv este generalizată, se face metodic, condusă de o înaltă principialitate. Cu atât mai mult munca științifică în vederea unei descoperiri, invenții sau inovații trebue să fie dusă în colectiv. Epoca inventatorului singuratic s'a încheiat pentru totdeauna.

Colectivele mixte, formate de muncitori și ingineri, farmaciști, medici și tehnicieni cu calificare superioară dau cele mai bune rezultate. Primii aduc cunoașterea amănunțită a condițiilor din producție, ceilalți cunoștințele teoretice. Pe această linie s'a ajuns în Uniunea Sovietică până la colaborarea între academicieni și muncitori, care a condus la rezultate excepțional de bune. Această sudură între știința cea mai înaltă și practică, constitue un principiu stalinist de importanță fundamentală pentru progresul științei și tehnicei. I. V. Stalin spune: „teoria rămâne fără obiect dacă nu este legată cu practica revoluționară, întocmai după cum și

practica devine oarbă, dacă nu-şi luminează calea prin teoria revoluţionară".

Deasemeni: „Nu numai practica trebue să înveţe dela ştiinţă, dar şi ştiinţa ar face bine să înveţe dela practică".

Aceste adevăruri fundamentale pot fi ilustrate prin nenumărate exemple. Ele explică dece în Uniunea Sovietică, savanţii cari se dovedesc mari inovatori în ştiinţa teoretică sunt tocmai cei mai strâns legaţi de viaţă şi de practică.

In listele celor distinşi cu premiul Stalin pentru inovaţii sau perfecţionări importante se întâlnesc multe nume de academicieni împreună cu practicieni din producţie. Astfel a fost acordat premiul Stalin pentru folosirea oxigenului la fabricarea oţelului, acad. I. P. Vardin, vicepreşedinte al Academiei de Ştiinţe, împreună cu un grup de practicieni dela uzina Secera şi Ciocanul.

La noi în ţară, la iniţiativa Consiliului Central al Sindicatelor, membrii Academiei R.P.R. au răspuns cu entuziasm. Ei au mers în întreprinderi unde au dat consultaţii ştiinţifice inovatorilor, punând bazele unei viitoare colaborări cât mai strânse şi mai organice între ştiinţă şi practică.

In afară de sprijinul celui mai înalt for ştiinţific al ţării, Academia, inovatorii vor fi ajutaţi permanent şi organizat prin Institutele de Cercetări ale Ministerelor.

Cum spune Acad. Topciev: „unul dintre principalele avantaje ale ştiinţei sovietice înaintate constă în unitatea organică dintre teorie şi practică, dintre ştiinţă şi producţie. Colaborarea dintre oamenii de ştiinţă şi cei din producţie reprezintă o lege a progresului tehnic. Teoria stalinistă despre unitatea dintre teorie şi practică decurge din principiile fundamentale ale orânduirii sociale sovietice, în care contrastul dintre munca intelectuală şi cea fizică este treptat lichidat. Legătura indisolubilă dintre practică şi teorie constitue un izvor nesecat pentru progresul ştiinţei şi al producţiei. Socialismul înseamnă contopirea armonioasă a sarcinilor ştiinţei cu cele ale vieţii".

Iată deci că inovatorii din sectorul Ministerului Sănătăţii nu se găsesc singuri în faţa problemelor care îi confruntă în producţie. Ei nu trebue să se sperie de complexitatea muncii care se cere în rezolvarea ştiinţifică şi completă a unei probleme. Ei vor avea ajutorul imediat al laboratorului de întreprindere, sprijinul Institutului şi chiar al Academiei. Orice academician se va simţi onorat să apară ca membru într'un colectiv de muncitori şi tehnicieni, care a rezolvat o problemă esenţială pentru progresul patriei noastre.

Valorificarea inovaţiei. Cea mai mare recompensă pe care o poate primi un inovator este să-şi vadă opera lui transpusă în producţie.

Nici o alcătuire socială nu a avut faţă de inventatori grija pe care o are alcătuirea socialistă. Mai de grabă putem spune că în trecut marii inventatori nu numai că nu au fost încurajaţi, dar adeseori au avut o viaţă nefericită. Iată câteva exemple caracteristice.

In epoca sclavagistă în jurul anului 200 înaintea erei noastre, unul din cei mai iluştrii savanţi pe care i-a cunoscut omenirea, Archimede, era şi un mare inventator. El a inventat scripetele, macaraua, roata dinţată, şurubul fără sfârşit, a stabilit teoria pârghiei. Dela el a rămas fraza „daţi-mi pârghia şi punctul de sprijin şi voi ridica pământul". Alături de aceste invenţii practice a făcut şi descoperiri teoretice esenţiale: raportul dintre circonferinţă şi diametru (numărul 3,14), descoperirea principiului pe care se bazează navigaţia şi anume, că un corp scufundat în lichid pierde din greutate o parte egală cu greutatea volumului dislocuit (principiul lui Archimede).

El a fost asasinat de un soldat roman enervat că nu îi răspunde la întrebări.

In epoca feudală, trăeşte în jurul anului 1500, unul dintre cei mai mari inovatori în chimie, farmacie şi medicină, Paracelsius, pe numele lui întreg Teofrastus Bombastus Paracelsius von Hohenheim. Acest original savant, numit de unii „doctor miraculus" sau „doctor famosus", iar de alţii „doctorul blestemat", prin opera sa înoitoare a stârnit multă vâlvă, dar şi multă invidie şi a avut un sfârşit tragic. El a pus bazele chimioterapiei, introducând în medicină sărurile de mercur şi antimoniu. Adversar combativ al medicinei teologice idealiste, a pus medicina pe baze materialiste. După el, boala nu este decât o perturbare a funcţiunilor naturale, care poate fi vindecată tot prin mijloace naturale. Organismul uman este un compus chimic, iar bolile sunt datorite unei alterări chimice ale lui. Desvoltarea chimioterapiei din zilele noastre şi pătrunderea tot mai adâncă a metodelor fizicei şi chimiei în medicină sunt desvoltarea modernă a principiilor trasate cu genială claritate şi susţinute cu dârzenie şi impetuozitate de Paracelsius acum patru secole şi jumătate. Acest mare inovator a avut o viaţă foarte nefericită şi a murit asasinat în condiţiuni misterioase.

La începutul secolului al XVII-lea trăia în Pisa un savant şi inventator ilustru Galileo Galilei. El a inventat pendulul pentru măsurat timpul, termometrul, balanţa hidrostatică şi a descoperit legea căderii corpurilor. Inventând luneta, care îi poartă numele, face cu ajutorul ei o seamă de descoperiri astronomice: sateliţii lui Jupiter, inelul lui Saturn, petele solare, rotaţia soarelui în jurul axei, fazele lui Venus, măsoară munţii din lună. etc.

Numeroasele observaţiuni făcute cu luneta sa astronomică, verifică sistemul solar aşa cum îl concepuse Copernic. Pentru aceste descoperiri epocale Galileu este adus în faţa Tribunalului Inchiziţiei, care găseşte doctrina sa absurdă şi eretică.

Condamnat, i se permite să-şi petreacă ultimii ani în satul natal sub supravegherea In-

chiziției. Curând orbește ceeace adaugă o suferință în plus la grelele încercări ale acestui bătrân, pe care societatea ar fi trebuit să-l venereze.

In 1789 burghezia răstoarnă regimul feudal din Franța și ia în mâinile sale puterea. S'ar crede că interesele capitalismului în plină desvoltare era să-i încurajeze pe inventatori. Exemplul lui Nicolas Leblanc arată însă contrariul. Leblanc inventează o mulțime de procedee tehnologice ca extragerea salpetrului, a nichelului, a cobaltului, fabricarea sărurilor de amoniu și întreprinde lucrări teoretice asupra cristalizării. Opera care l-a făcut celebru este fabricarea sodei pentru prima dată pe cale sintetică. Leblanc s'a spânzurat de mizerie într'un azil de noapte pentru vagabonzi, în timp ce procedeul lui a îmbogățit mii de financiari și continuă a se aplica și astăzi.

Nici în țara noastră inventatorii nu au fost în trecut mai fericiți. Unii au avut de luptat cu greutăți imense și au sfârșit tragic, ca Aurel Vlaicu. Academia R.P.R. i-a adus un omagiu binemeritat numindu-l membru post-mortem. Alții ca Vuia sau Teclu, au trebuit să se expatrieze. Teclu, inventatorul celui mai bun bec de gaz, răspândit în toate laboratoarele din lume, și-a sfârșit zilele în mizerie la Viena.

Statul socialist sovietic este primul Stat din lume care s'a construit și se desvoltă pe baze științifice. Incurajarea inovatorilor în Uniunea Sovietică este o consecință firească a sistemului socialist a cărui economie se desvoltă pe o linie permanent ascendentă. Sporirea necontenită a bunei stări a poporului constitue o lege de desvoltare a socialismului, care atrage după sine aplicarea neîntârziată a tuturor inovațiilor utile.

Și țara noastră, în care se construește socialismul, Partidul și Guvernul acordă cel mai mare interes și sprijin inovatorilor și oamenilor de știință. Prin reorganizarea Academiei s'a pus bazele și s'a creat condițiuni foarte favorabile pentru cercetarea științifică, cercetare care este într'o rapidă creștere cantitativă și calitativă. Numărul Institutelor departamentale, cadrele și mijloacele lor de cercetare cresc rapid, iar fondurile alocate în acest scop ating cifre uriașe. Rezultatele însă se simt. Pe linia trasată de tov. Gheorghe Gheorghiu Dej, patria noastră lichidează repede înapoierea economică în care a fost ținută și construește pe baze științifice socialismul.

Mișcarea inovatorilor condusă de Consiliul Central al Sindicatelor, contribue la extinderea cercetărilor științifice până la proporții de massă, la îndepărtarea barierelor dintre munca fizică și cea intelectuală.

Comitetul pentru invențiuni și descoperiri urmărește cu atenție punerea în aplicare neîntârziată a oricărei inovații folositoare și recompensarea morală și materială a autorilor.

Nenumărate sunt distincțiile, titlurile și premiile instituite în acest scop. Dar recompensa cea mai mare pentru adevăratul inovator, pentru omul frământat de sbuciumul creației și însuflețit de patriotism, este aceea de a-și vedea opera transpusă în viață, de a aduce contribuția sa la prosperitatea patriei.

Să recâştigăm locul de fruntaşi în activitatea de educaţie sanitară

„Este incontestabil, că trebue continuată şi îmbunătăţită pe toate căile activitatea de educaţie sanitară în instituţiile farmaceutice".

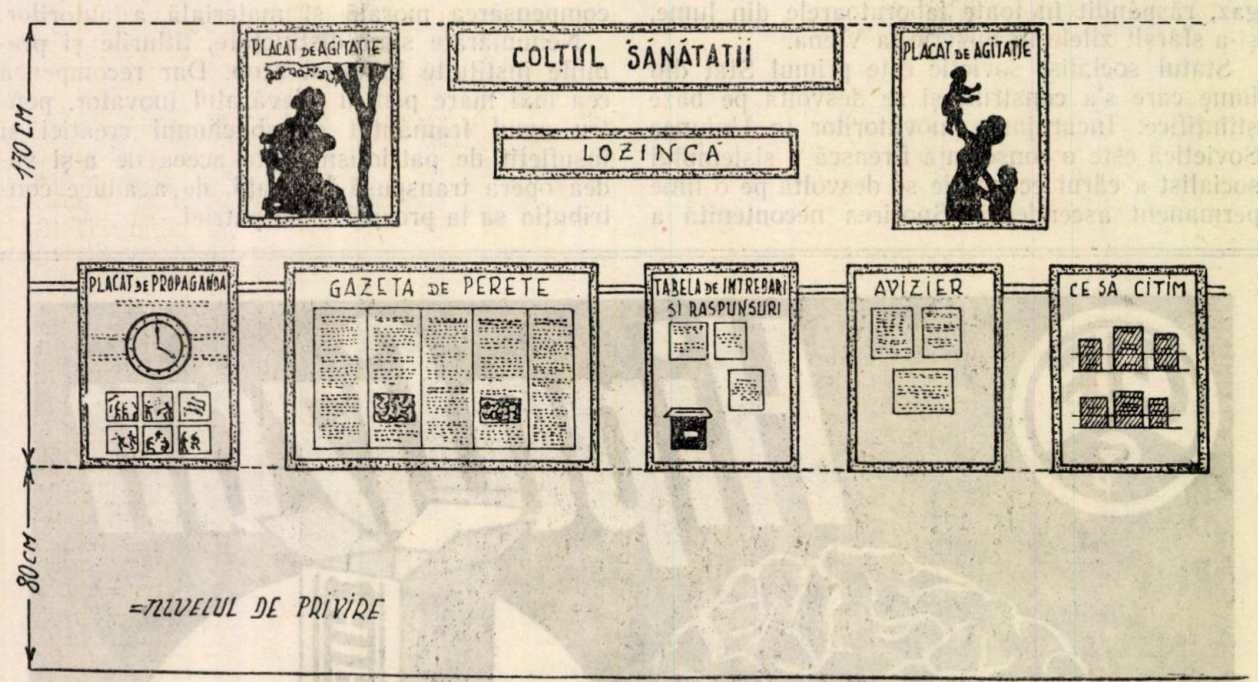
M. A. KLUIEV
Dir. G-ral al D.G.F. a M. S. din U.R.S.S.

Invăţând din experinţa sovietică, muncitorii sanitari din farmaciile noastre au înţeles însemnătatea activităţii de educaţie sanitară şi rolul ei în cadrul activităţii generale a farmaciilor, devenind la un moment dat pionieri şi fruntaşi în rândurile celorlalţi muncitori sanitari.

Ca o ilustrare a celor de mai sus, prezentăm faptul că, în urma unei acţiuni de îndrumare larg desfăşurată prin fostul Buletin „Centrofarm", farmaciile noastre au reuşit să organizeze „Colţuri ale Sănătăţii" atât de sugestive încât ele au fost date ca model în volumul „Noţiuni de Educaţie Sanitară", editat de Ministerul Sănătăţii.

O astfel de situaţie, se prezintă ca necorespunzătoare în prezent, când prin extinderea reţelei farmaceutice în mediul rural, munca de educaţie sanitară trebue intensificată mai mult ca oricând, şi când Serviciul de Educaţie Sanitară din Ministerul Sănătăţii are posibilitatea de a trece la o desfăşurare mai largă a activităţii sale, prin punerea la dispoziţia farmaciilor a unui bogat şi valoros material.

Înţelegând să venim în ajutorul muncitorilor sanitari din farmaciile noastre (de circuit deschis şi închis), spre a putea face o cotitură care să-i readucă în rândurile fruntaşilor în activitatea de educaţie sanitară, ţinem să le amin-



MODEL DE „COLŢ AL SĂNĂTĂŢII"
Spaţiul de 80 cm dela podea este socotit „spaţiu mort". In planul superior (80—250 cm dela podea), materialele sunt aşezate în 2 rânduri: cele mai mari — mai sus, cele mai mici — mai jos.

S'a întâmplat însă, că în urma unei slăbiri a atenţiunii ce trebue acordată zi de zi acestei activităţi, — pe motive în oarecare măsură obiective, cum ar fi fost lipsa de materiale fotografice şi tracte privitoare la temele de educaţie sanitară, precum şi lipsa unor fonduri, oricât de modeste, rezervate pentru amenajarea unor standuri adecvate materialului de educaţie sanitară, — să ne trezim cu un declin al acestei munci în farmacii.

tim că, un ghid preţios în această muncă îl constitue „Circulara pentru organizarea activităţii de educaţie sanitară în farmacii", emisă de către Direcţia Secretariat, Serviciul de Educaţie Sanitară din Ministerul Sănătăţii.

La fel, ţinând seama de faptul că printre diferitele mijloace de agitaţie vizuală, pe linia educaţiei sanitare, „Colţul Sănătăţii" constitue o formă dintre cele mai complete, amintim şi despre „Instrucţiunile" emise de acelaş Ser-

viciu cu privire la alcătuirea unui asemenea Colţ.

Precizăm că, atât Circulara cât şi Instrucţiunile la care ne referim, precum şi alte materiale documentare ajutătoare sunt publicate în Colecţia Buletinului Ministerului Sănătăţii, în Colecţia Buletinului „Centrofarm", cât şi în volumul „Noţiuni de Educaţie Sanitară", mai sus amintit.

Totodată ne folosim de acest prilej spre a reda după manualul sovietic „Organizaţia şi metodica muncii de educaţie sanitară" de Sokolov şi Trachtman şi o schemă model de „Colţ al Sănătăţii".

După împrejurări, acest „Colţ al Sănătăţii" poate primi diferite modificări, cum ar fi, înlocuirea standului de broşuri, cu altul de exponate cu mulaje sau falţ-cartoane, broşurile urmând a fi expuse pe o măsuţă aşezată în faţa panoului, dublarea numărului „Placatelor de propagandă", prin concentrarea textului „Avizierului" în cadrul „Gazetei de perete", etc.

Incheiem sesizarea de faţă, nădăjduind că ea va provoca o reacţie pozitivă în rândurile cadrelor noastre farmaceutice, şi că activitatea de educaţie sanitară va fi reluată ca punct de întrecere între farmacii.

RACHBUCH M.

Lucrările privitoare la noua ediţie a Farmacopeei R. P. R. (Ediţia VII-a)

Antidote şi prim ajutor în caz de otrăviri

In dorinţa de a arăta un nou aspect al viitoarei noastre Farmacopei (Ed. VIII-a); prezentăm cititorilor revistei, partea introductivă a Capitolului *„Antidote şi prim ajutor în caz de otrăviri"*.

Este un Capitol inedit al Farmacopeei noastre, a cărei utilitate este zilnic simţită de către practicienii din unitate.

★

Prim ajutor până la sosirea medicului în otrăvirile acute cu otrăvuri neidentificate.

In primul rând trebue eliminată din organism otrava ingerată. Aceasta se poate realiza prin:

1) Evacuarea otrăvei înainte de a fi părăsit stomacul sau intestinul.

2) Să anihilăm otrava printr'un antidot.

3) Să grăbim eliminarea otrăvei din organism printr'un tratament potrivit.

1. Evacuarea otrăvei se poate realiza prin: vomitive, spălături stomacale şi intestinale şi prin purgative. Când otrava însăşi a provocat vărsături, acestea vor trebui întreţinute prin administrare de apă caldă, apă albuminată sau lapte cald.

Vărsăturile pot fi provocate prin gâdilarea omuşorului şi a faringelui cu o pană înmuiată într'un oleu (ol. ricin).

Vomitive:

1. Clorhidrat de apomorfină 0,01 g/l ml, injectată subcutan.

2. Rad. ipeca pulvere 1,5 — 2 g într'o jumătate pahar cu apă, care se bea dintr'odată. In lipsă de pulvere de ipeca, se poate administra o lingură de T-ra Ipeca într'un pahar cu apă.

3. Faina sinapis 8—10 g într'un pahar cu apă rece.

4. Emetic (tartrat de potasiu şi stibiu) 0,10—0,15 g; se administrează în puţină apă. *Emeticul nu se administrează niciodată la copii.*

In stare de comă sau colaps nu se administrează vomitive; se practică spălătura stomacală direct.

Spălăturile stomacale se pot face fie cu un tub Faucher, fie cu o sondă esofagiană, fie cu un simplu tub de cauciuc, lung de 1—1,20 m şi cu un diametru de 8—12 mm. Spălătura se execută astfel: se unge una din extremităţile tubului cu un oleu (ol. parafini, ol. helianthi, etc.) pentru a uşura alunecarea, după care se aşează tubul pe limba victimei şi se împinge uşor. Victima prin mişcări de înghiţire permite să se introducă tubul. Se lasă să intre astfel circa 40—45 cm tub. La extremitatea tubului, rămasă afară, se fixează o pâlnie de aproximativ 500 ml, prin care se toarnă circa 1 litru apă şi în care se poate pune carbo animalis sau carbo tiliae (2 linguri), tanin (2—5 g), permanganat de potasiu (1 g), bicarbonat de sodiu (10—20 g) etc. Se ridică pâlnia la înălţimea ochilor, apoi după ce s'a golit, se scoboară pentru sifonarea lichidului din stomac. Să nu se introducă dintr'odată mai mult de 1 litru lichid, spălarea putându-se repeta chiar de 15 ori.

In cazul când mucoasa bucală, esofagiană sau stomacală este distrusă de un alcali sau un acid, sau în cazurile în care victima are spasme esofagiene, nu se practică spălătura. *Nu trebue neglijat să se păstreze vomismentele şi lichidele de spălare pentru a fi analizate.*

Când otrava a fost administrată sub formă de clismă, se goleşte şi se spală intestinul gros cu apă călduţă, conţinând un antidot general sau special, dacă se cunoaşte otrava administrată.

In cazul când otrava a fost introdusă printr'o injecţie subcutanată, se poate înlătura absorbţia, practicând o incizie la nivelul înţepăturei injecţiei şi aplicând apoi un pansament compresiv.

Această operaţie este mai bine să fie efectuată de un medic.

Deasemeni este necesar să fie evacuat, în afara stomacului şi intestinul, prin administrarea de purgative (sulfat de sodiu, sulfat de magneziu, etc).

Se va evita oleul de ricin în intoxicaţiile cu fosfor sau cantaride, întrucât acestea fiind solubile în oleu sunt uşor absorbite şi trecute în circulaţie.

După aceste operaţiuni se administrează un *antidot general polivalent,* cu următoarea for-

mulă : a. Soluţie de 3 g sulfat feros în 200 ml apă; b. Un amestec din oxid de magneziu 80 g cărbune animal 40 g şi apă 200 ml. In momentul întrebuinţării se face un amestec de părţi egale din soluţiiile a şi b (circa 100 ml).

Altă formulă : a. Sulfat feros 30 g, apă 250 ml; b. Oxid de magneziu 26 g, cărbune animal 12,5 g, apă 250 ml. Se administrează câte 100 ml de amestec a şi b.

Altă formulă : a. Sulfat feros cristalizat 198,8 g în 1000 ml apă; b. Sulfură de sodiu 183,3 g, oxid de magneziu 48,3 g în 1000 ml apă. Se administrează câte 100 ml de amestec a şi b.

Dacă otrava a pătruns pe cale respiratorie victima va fi ţinută într'o cameră bine încălzită şi cu aer curat; nasul, gura şi faringele se vor spăla cu apă sau mai bine cu soluţie 2% bicarbonat de sodiu ; victima va fi desbrăcată de îmbrăcămintea împregnată de otravă sau care împiedecă respiraţia. Se va face respiraţie artificială şi se vor practica inhalaţii de oxigen.

Pentru respiraţia artificială se dau următoarele indicaţiuni: victima se aşează pe o pătură cu faţa în jos şi cu mâinile întinse dealungul capului. Salvatorul se aşează în genunchi, călare pe părţile moi (fese) ale victimei, apoi el întinde braţele şi îşi aşează mâinile deschise pe spatele victimei la nivelul ultimelor coaste, astfel ca degetele mari să se atingă. Apasă progresiv şi cu toată greutatea pe torace, spre a provoca expiraţia victimei, apoi încetează de a apăsa lăsând mâinile la loc; inspiraţia se produce prin elasticitatea coastelor şi abdomenului. Salvatorul repetă apăsările şi revenirile în mod regulat, cam de 15 ori pe minut, — după propria lui respiraţie.

După ce victima şi-a revenit, i se administrează intern diuretină, iar subcutan i se vor face injecţii cu ser fiziologic şi ser glucozat. Dacă respiraţia şi bătăile inimei sunt slăbite, i se va da victimei să miroase amoniac injectuându-i-se subcutan cafeină, oleu camforat, pentazol, lobelină, iar în caz de dureri acute, morfină sau pantopon. Dacă victima are colici şi crampe stomacale, se va aplica un termofor cald pe abdomen şi injecţii subcutane cu atropină şi papaverină ; în caz de convulsii se va administra per os sau prin clismă, cloral hidrat.

Dacă otrava a venit în contact cu ochii, aceştia se vor spăla cu apă curată, iar în contra durerilor se instilă — în fiecare ochi câte 2—3 picături soluţie 1% clorhidrat de cocaină, după care se aplică un pansament.

Dacă otrava a atins pielea, locul atins va fi spălat cu o cantitate mare de apă şi se va aplica pe leziune un pansament cu un unguent emolient (glicerină, cold cream sau vaselină).

Substanţe medicamentoase întrebuinţate pentru ajutorare în cazul otrăvirilor acute

Substanţe medicamentoase	Forme medicamentoase, doze, metode şi scopul întrebuinţării
Apă albuminată	Se prepară din 4 albuşuri de ou la 1 litru apă. Apa albuminată formează în stomac sau intestine, cu otrăvurile minerale şi cu unele otrăvuri organice, combinaţiuni insolubile; deasemenea ea atenuiază efectul otrăvirilor caustice. Se administrează cantităţi de câte 100 ml de apă albuminată; ea trebue să fie evacuată la scurte intervale prin vărsături, deoarece excesul de apă albuminată, disolvă precipitatul albumină — metal.
Apă de săpun	Soluţie de 7,5 g săpun la 1 litru apă. Se administrează ca şi apa albuminată. Precipită sărurile metalelor şi neutralizează acizii.
Cărbune animal	Adsoarbe numeroşi alcaloizi şi diverse substanţe organice. Recomandat în otrăvirile cu ciuperci, toxine, alcaloizi, etc. Se administrează în suspensie apoasă: 2 linguri de cărbune cu 30 g sulfat de sodiu la 1000 ml apă
Iod iodurat	Iodură de potasiu 1 g Iod metaloid 0,5 g Apă distilată 11000 ml Precipită alcaoizii. Se administrează câte 50 ml.
Magnezie calcinată	Neutralizează acizii şi precipită unele săruri de arsen. Se administrează câte jumătate de pahar de suspensie apoasă formată din 30—40 g magnezie calcinată la 1000 ml apă.
Saharat de calciu	Saharoză 16 g Hidrat de calciu puriss. 5 g Apă distilată 40 g Antidot pentru fenol, acid oxalic, etc. Se administrează cu linguriţa într'un pahar cu apă, după care se provoacă vărsături, se fac spălături stomacale sau se administrează purgaţie pentru a evacua stomacul şi intestinele.

Comisia Farmacopeei

ANASEPT

Se prezintă sub formă de comprimate conţinând mentol şi paraformaldehidă.

Indicaţiuni: Antiseptic bucal.

Prezentare: Tuburi cu 20 comprimate

HIPOFIZIAN

Dragele, conţinând fiecare 0,05 g pulvere de hipofiză totală. Influenţează în bine turburările datorite unei insuficienţe hipofizare, mai ales cele din domeniul medicinei interne.

Indicaţiuni: Manifestări hipostenice ale sistemului nervos şi hipotonice ale aparatului cardio-vascular (oboseală cerebrală, miastenie, atonie cardio-vasculară, apatie, depresiune).

Modul de administrare: 2—4 dragele pe zi.

Prezentare: Tuburi cu 50 dragele.

PLACENTID

Fiecare fiolă conţine substanţele protidice din 0,17 g pulvere de placentă în soluţie apoasă. Extractul protidic placentar modifică turburările circulatorii, având efect spasmolitic şi antalgic.

Indicaţiuni: Turburări trofice vasculare. Arterită obliterantă. Reumatism subacut şi cronic. Nevralgii sciatice. Boală astmatică. Hipertensiune arterială. Paradentoze.

Modul de administrare: intramuscular.

Prezentare: Cutii cu 5 fiole a 2 cc.

PLACENTOL

Extract lipidic de placentă. Are acţiune antihemoragică. Influenţează în bine turburările neuro-vegetative de menopauză şi turburările trofice ale insuficienţei ovariene.

Indicaţiuni: Meno-metroragii, dismenoree, turburări neurovegetative de menopauză, turburări trofice (artroze, dermatoze, turburări vasculare).

Modul de administrare: intramuscular.

Prezentare: Cutii cu 5 fiole a 1 cc.

FERTONIN

Sulfat feros (0,30 g) + acid ascorbic (0,05 g). Acţiunea fierului în organism se manifestă în deosebi în hemoglobinogenasă, servind la construirea moleculei pigmentului respirator şi exercitând o acţiune farmacodinamică stimulentă asupra hematopoezei.

Acidul ascorbic, reductor fiziologic, intervine în resorbţia fierului. El exercită o acţiune stabilizatoare a bivalenţei fierului, forma cea mai asimilabilă a acestuia. Deasemenea acidul ascorbic suplineşte parţial anaciditatea bolnavilor de anemii asiderotice.

Indicaţiuni: Anemia posthemoragică acută şi cronică; cloroza. Anemiile feriprive din cursul afecţiunilor gastro-intestinale. Anemii feriprive alimentare, infantile, gravidice. Stările asiderotice din evoluţia anemiilor megaloblastice.

Modul de administrare: 3—6 dragele pe zi, sau mai mult. Pentru copii 1—2 dragele pe zi.

Prezentare: Cutii cu 50 dragele.

RADU N.

CEAI PENTRU GARGARĂ

Flores Chamomillae
Folia Althaeae
Capita Papaveris
Folia Salviae officinalis
Radix Gei
Herba Serpylli

Florile de muşeţel, datorită în special azulenului ce intră în compoziţia uleiului eteric, au o acţiune antiseptică şi cicatrizantă.

Frunzele de nalbă mare, prin mucilagiile ce le conţin sunt topice şi emoliente.

Capsulele de mac, datorită alcaloizilor, au o acţiune sedativă asupra durerilor.

Frunzele de salvie, iarba de cimbrişor şi rădăcina de cerenţel prin principii lor activi au deasemeni o acţiune antiseptică.

Aceste plante sunt amestecate în diferite proporţii iar acţiunea lor farmacodinamică se manifestă printr'o scădere a florei microbiene pe locul unde se aplică, activează procesul de fluidifiere a abceselor, cicatrizează şi calmează durerile.

Indicaţiuni: Se recomandă sub formă de gargară în afecţiunile buco-faringiene (gingivite, stomatite, abcese dentare, afte, inflamaţii amigdaliene, etc.) şi prişniţe în exemele umede, plăgi infectate, abcese, furunculoză, etc.

Modul de administrare: Ceaiul se prepară sub formă de infuzie, care se foloseşte călduţă.

Se fac două-trei gargare pe zi, ţinându-se ceaiul câteva minute în gură.

CONSTANTINESCU C.

Din activitatea Societăţii Ştiinţelor Medicale *)

Filiala Bucureşti — Secţia Farmacie

Societatea Ştiinţelor Medicale — Filiala Bucureşti, numără printre cele 17 Secţii diferite şi Secţia Farmacie.

Această Secţie a luat fiinţă încă din 1950 cu un efectiv de 200 membri care a crescut în anul 1951 la 518, ajungând în anul trecut la 1050 membri.

In decursul acestor 3 ani, activitatea Secţiei s'a oglindit în şedinţele plenare lunare, precum şi în şedinţele Cercurilor de referate înfiinţate pe lângă Facultate, Institutul de Cercetări Farmaceutice, Oficiul Farmaceutic Regional Centrofarm Bucureşti şi Sfatul Popular al Capitalei.

Activitatea Secţiei Farmacie, s'a axat în jurul următoarelor probleme:

— Răspândirea şi aplicarea ştiinţei farmaceutice sovietice, ca îndreptar în munca noastră profesională;

— Cunoaşterea, însuşirea şi aplicarea învăţăturii lui I. P. Pavlov în cercetarea ştiinţifică şi în practica farmaceutică;

— Popularizarea medicamentului românesc;

— Realizările tinerii noastre Industrii de Medicamente în scopul combaterii cosmopolitismului;

— Organizarea desbaterilor în jurul problemelor de ocrotire a sănătăţii oamenilor muncii şi a contribuţiei noastre în lupta permanentă pentru pace.

Dintre problemele susţinute şi desbătute în cursul anului 1952, enumerăm următoarele:

Importanţa plantelor medicinale în U.R.S.S.

I. P. Pavlov şi influenţa lui în farmacodinamie.

Aplicarea învăţăturii pavloviste în institutele de cercetări.

Lupta împotriva idealismului în chimie.

Critica şi autocritica în munca ştiinţifică sovietică.

Contribuţia savanţilor ruşi-sovietici la prepararea antibioticelor.

Figuri ale ştiinţei sovietice: savantul Vavilov.

Insemnătatea zilelor medicale Româno-Sovietice.

Realizările Industriei noastre de Medicamente.

Controlul medicamentelor în Industria noastră.

Prelucrarea Memento-ului CIF.

Valorificarea plantelor medicinale indigene.

Conferinţele: Hormonii, Vitamina B_1, Antibiotice, Tebezon, Hidrazida acidului izonicotinic, Rutin, etc.

In cursul anului 1953, având în vedere numărul mare de membri înscrişi, activitatea Societăţii s'a dus atât în cadrul Cercurilor de referate cât şi în şedinţele plenare lunare, cu care ocazie problemele înscrise în program au fost viu desbătute de numeroşii participanţi.

Deasemenea cele 4 prelegeri despre concepţia nouă în ştiinţele medicale a lui I. P. Pavlov, susţinute de Prof. Dr. Gh. Niculescu şi Dr. E. Puşcariu au fost ascultate cu viu interes de cei prezenţi.

Şedinţele plenare lunare, precum şi prelegerile de pavlovism au fost ţinute în sala Lomonosov a Facultăţii de Farmacie, iar şedinţele Cercurilor de referate, la Institut, Facultate, Clubul Centrofarm şi amfiteatrul Spitalului Colţea.

Din şedinţele plenare care au avut loc în primele 4 luni ale anului curent, amintim următoarele:

Şedinţa din 16 Ianuarie 1953, cu următoarea ordine de zi:

1. *Conferenţiar Dr. Gh. Herman — Viaţa şi opera Profesorului C. Kollo.*

Dr. Herman face mai întâi o scurtă biografie a Profesorului C. Kollo, apoi scoate în relief calităţile de cercetător neobosit, care a ştiut să îmbine munca ştiinţifică cu aplicaţiile ei practice.

Profesorul C. Kollo a îmbrăţişat şi cariera universitară, urcând gradat toate treptele dela preparator până la profesor. Activitatea ştiinţifică a Prof. Kollo a cuprins domenii diferite şi anume: chimia analitică, chimia farmaceutică, farmacia galenică, chimia biologică şi farmacognozia. Această activitate se concretizează prin cca 80 lucrări originale.

Profesorul C. Kollo s'a ocupat intens de problema plantelor medicinale indigene, stabilind că şi în flora ţării noastre se găseşte o avuţie nevalorificată deosebit de importantă.

2. *Prof. Dr. C. Kollo, Dr. M. Constantinescu, M. Retezeanu şi M. Marinescu — specii indigene de Convolvulaceae înlocuitoare de Jalapa.*

Cercetătorii facând un studiu farmacognostic, farmacodinamic şi clinic asupra plantelor Convolvulus arvensis L. şi Convolvulus sepium L., plante ce cresc din abundenţă la noi în ţară au ajuns la următoarele concluzii:

Cele două specii prezintă o structură anatomică asemănătoare, deosebindu-se doar prin morfologia externă. Ele conţin o rezină cu o acţiune fiziologică asemănătoare cu a rezinei de Jalapa. Acţiunea purgativă a acestor plante, datorită rezinei pe care o conţin, se caracterizează prin întărirea tonusului şi mărirea peristaltismului intestinului subţire terminal, deci acţionează ca un purgativ drastic.

Ministerul Sănătăţii în baza acestor studii a hotărît prepararea în industrie a tincturii de Convolvulus. Colectivul a propus ca în noua ediţie a Farmacopeei noastre să figureze produsele vegetale şi preparatele galenice provenind dela Convolvulus sepium L. şi Convolvulus arvensis L. ca înlocuitor al tuberelor de Jalapa. Această lucrare a fost publicată în întregime în Nr. 1 al revistei Farmacia.

3. *Prof. Dr. C. Kollo, Dr. V. Rotenberg. — Un extract cu proprietăţi oestrogene preparat din plante marine ce cresc în jurul lacului Tekirghiol.*

Autorii comunică rezultatele unor încercări de laborator de a obţine un extract cu proprietăţi oestrogene din algele ce cresc în jurul lacului Tekirghiol. Extractul obţinut în urma analizei biologice pe şoareci indică o netă acţiune oestrogenă.

4. *Farm. Feinsilber M.* din colectivul Fabricei de Medicamente Nr. 6 expune valorificările de plante indigene făcute de Prof. C. Kollo şi care înlocuiesc întru totul plantele din import.

Astfel sunt citate o serie de produse noi de natură vegetală ca: Extractul preparat din rizomul de Geum

*) Lucrările susţinute în cadrul Societăţii Ştiinţelor Medicale — Secţia Farmacie — şi care prezintă un interes deosebit vor fi publicate şi in extenso în paginile acestei reviste

NOTA REDACŢIEI

urbanum înlocuitor de Ratanhia. Din acest extract se prepară un sirop analog siropului de Ratanhia şi o tinctură care înlocuieşte cu succes tinctura de Ratanhia; extractul cholagog pe bază de Herba Marubii, Agrimoniae, Menthae, Cortex Frangulae, Taraxaci. Acest extract intră în compoziţia preparatului Boldocolin; Extractul sedativ ce înlocueşte Passiflora pe bază de flori şi fructe de Crataegus, rădăcină de Valeriană, Chelidoniu şi Humulus lupulus.

Acţiunea farmacologică a acestui extract este sedativă şi antispasmodică, el intrând în compoziţia unor preparate sedative cum este Passifloralul unde înlocueşte cu bune rezultate Passiflora.

Deasemenea se mai citează Phytosedolul sedativ vegetal preparat după formula Profesorului Kollo, care a fost pus în fabricaţie de curând; Tonicul vegetal produs pe bază de Geum urbanum, Humulus lupulus, Herba Thymi, fructus Cynosbati şi radix Gentianae; Picăturile amare, preparat pus recent în fabricaţie cu o formulă similară cu a Tonicului vegetal.

Şedinţa din 3 Martie 1953, cu următoarea ordine de zi:

1. *Conferenţiar Dr. E. Puşcariu — Aspecte ale cosmopolitismului în învăţământul superior medical.*

In urma desbaterilor sesiunii organizată de Secţia Medicală a Academiei R.P.R. în colaborare cu Ministerul Sănătăţii cu privire la învăţătura lui I. P. Pavlov şi a puternicei sale influenţe asupra orientării şi desvoltării ştiinţei şi practicii medico-farmaceutice, a reeşit că membrii Academiei, colaboratorii Institutelor de Cercetare, cadrele didactice ale Institutului Medico-Farmaceutic şi marea majoritate a medicilor din reţeaua de ocrotire a sănătăţii îşi însuşesc şi aplică învăţătura şi metodica ştiinţifică a genialului fiziolog şi farmacolog sovietic, luând atitudine hotărîtă faţă de teoriile idealiste manifestate în medicină.

In urma ascuţirii luptei de opinii, în învăţământul medico-farmaceutic s'au putut stabili şi demasca o serie de manifestări vădite de cosmopolitism în diferite unităţi medicale de învăţământ sau de cercetare.

Conferenţiarul arată că Ziarul „Scânteia" din 18 Ianuarie a. c., a publicat articolul „Pentru lichidarea deformărilor antiştiinţifice în domeniul pedagogiei", în care analizând pe larg activitatea desfăşurată de Centrul de Higienă Mintală condus de Dr. Florica Bagdazar şi Centrul de Cercetări Psiho-Medice-Pedagogice, condus de Dr. stomatolog Ulian, a scos în evidenţă manifestările de ploconire a acestora în faţa concepţiilor antiştiinţifice burgheze, ca teoria Weissman-Morgan.

Conferenţiarul expune în continuare o serie de manifestări cosmopolite în învăţământul medical din Bucureşti, relatate de Muncitorul Sanitar.

Tov. Dr. Puşcariu încheie arătând sarcinile ce privesc sectorul chimico-farmaceutic în lupta pentru însuşirea ştiinţei sovietice şi pentru înlăturarea ploconirii faţă de ştiinţa occidentală decadentă, purtătoarea ideologiei capitalismului monopolist.

2. *Prof. Dr. Al. Mavrodin, Dr. V. Zotta, Dr. Manon Stoenescu-Vorel şi Oţeleanu — Cercetări în clasa sulfonelor (III). Sinteza unor hidrazide.*

In această conferinţă au fost prezentaţi primii compuşi obţinuţi şi anume mono şi dihidrazida — cât şi o serie de alţi produşi intermediari, — în clasa difenil sulfoanelor, clasă care este în studiu încă de mai mult timp în Laboratorul de Chimie Organică a Facultăţii de Farmacie din Bucureşti.

Constituţia acestor noi compuşi a fost verificată prin transformarea hidrazidelor în azide, iar acestea prin degradare au condus după schema obişnuită la aminele respective, identificate apoi cu aminele de sinteză corespunzătoare, preparate pe altă cale. In aceste cercetări au fost utilizate materii prime indigene şi aparatura obişnuită. Lucrările sunt în continuare pentru complectarea seriei după care se va determina într'un laborator de specialitate efectul lor antibacilar.

3. *Prof. Dr. N. Ioanid, conferenţiar Dr. Gh. Borş, Dr. I. Popa şi El. Svâncă — Date asupra constituţiei prafului din diverse industrii şi din oraş.*

Autorii după ce studiază constituţia prafului din diverse industrii, prin metodele universal adoptate, cercetează şi constituţia prafului din diferite puncte ale oraşului Bucureşti.

4. *Conferenţiar Dr. G. Herman, Dr. Eugen Constantinescu şi Silvia Florescu — Cercetări preliminare pentru valorificarea speciilor indigene de Polygala.*

In dorinţa de a valorifica speciile indigene de Polygala ce sunt mai răspândite (Polygala amara şi Polygala major Yacz.), autorii au stabilit valoarea lor terapeutică prin metoda biologică gelatin — sânge şi le-au determinat hemolitic în comparaţie cu rădăcina de Polygala senega, produs din import, stabilind următorii indici hemolitici:

Herba Polygala	amara	1/3740
,,	,, major	1/3740
,,	,, vulgaris	1/3325
Radix	,, senegae	1/3600

Autorii conchid, că după un studiu chimic şi farmacodinamic amănunţit, Polygala amara şi Polygala major ar putea fi utilizate în industria noastră de medicamente.

In ceeace priveşte caracterele histologice a rădăcinilor de Polygala studiate, acestea au fost sintetizate într'un tabel comparativ.

Şedinţa din 14 Aprilie 1953 cu prezentarea conferinţei *Farm. Constanţa Andrei,* Farmacist Şef al Capitalei — *Folosirea experienţei sovietice în problemele farmaciei din industrie şi oficină.*

Prin numeroase exemple luate atât din farmaciile de circuit închis cât şi cele de circuit deschis, precum şi din industrie, conferenţiara a arătat aplicarea largă a experienţei sovietice în scopul îmbunătăţirii nu numai a calităţii medicamentului dar şi distribuţia acestuia pentru a ajunge în timp util la îndemâna celui suferind.

In continuare se arată diversele metode de control şi analiză introduse şi aplicate în industrie pentru a asigura medicamentului o calitate superioară, calitate care este garantată de Stat.

In Oficiile Centrofarm cât şi în farmaciile unde s'au introdus mesele de analiză, farmaciştii fac verificări asupra produselor medicamentoase intrate sau elaborate.

Noua organizare a unităţilor după modelul farmaciei sovietice ne arată deosebirea esenţială dintre farmacia de astăzi şi cea din trecut. Condiţiile de muncă a farmacistului prin această nouă organizare interioară, sunt omeneşti şi nu istovitoare ca în regimurile burghezo-moşiereşti, iar farmacistul a devenit un factor determinant în apărarea sănătăţii poporului muncitor.

In continuare, vorbind despre industria noastră Tov. Andrei arată prin numeroase exemple, paşii uriaşi ce i-a făcut tânăra industrie de medicamente în cei 5 ani dela înfiinţarea sa, având ajutorul neprecupeţit al Uniunii Sovietice concretizat în metode de fabricaţie, materii prime şi utilaj.

In aceste condiţiuni industria noastră a putut păşi astfel la fabricarea unei întregi game de medicamente reuşind să satisfacă la unele sortimente întreg necesarul intern şi chiar să exporte parte din ele.

CIOCÂNELEA V.

Filiala Timişoara — Secţia Farmacie

Secţia Farmaceutică a Filialei Soc. Ştiinţelor Medicale din Timişoara funcţionează din Octombrie 1951. Dela această dată şi până în prezent au fost susţinute 37 referate, 9 comunicări, 6 conferinţe şi a fost prezentată o inovaţie.

In referate s'au tratat unele medicamente noi (Hidrazida, Corgliconul, Litmocidina, Vitamina B_{12}, Hialuronidaza, Fitoncide), s'au prezentat unele figuri de savanţi ruşi cu prioritate în descoperirile din domeniul medicinei (Leonov, Vasiliev, Sobolev), s'a tratat situaţia actuală a cunoştinţelor asupra unor clase de medicamente (Chimia substanţelor antibiotice. Sinteza proteinelor. Plante stimulente din flora sovietică, Medicamente de contrast, Antipiretici, Antihelmintici), s'au prezentat tratate sovietice de specialitate (Farmacologia lui Scvorţov, Indreptar de Corenblat, Farmacognozia de Gamerman).

Pe lângă aceste probleme au fost abordate teme strict practice ca: Inlocuirea iodurei de potasiu cu bromură de potasiu în tinctura de iod; Liquor Fowleri; Despre noile metode de preparare a medicamentelor; Incompatibilităţi farmaceutice; Amestecuri ce se lichefac şi greutăţi în munca farmacistului; Despre extracte; Contribuţiuni la studiul conservării apei oxigenate; Prepararea salicilatului de sodiu în farmacie; etc.

Deasemeni s'au expus şi conferinţe din care citãm: Saponinele în farmacie, Problemele industriei farmaceutice, Despre activitatea nervoasă superioară, etc.

In şedinţa din 13 Mai 1953 în cadrul plenarei Secţiei, tov. Dr. Steiner Zoltan a conferenţiat „Despre acidul nicotinic şi o nouă sursă de materie primă pentru prepararea sa" — în care a scos în relief rolul acidului nicotinic în organism, prezentarea farmaceutică şi metoda de preparare a acidului nicotinic din leşiile de tutun, metodă pusă la punct de autor.

In cadrul aceleiaşi şedinţe s'au prezentat şi 2 comunicări, prima „Câteva cazuri de variabilitate la Crocus banaticus Henffel" — în care tov. Farm. Pop Tiberiu analizează o serie de exemplare găsite în Banat, insistând asupra modului de transmitere a caracterelor, rezultate obţinute în urma experienţelor făcute de autor.

In a doua comunicare prezentată de tov. Farm. Schweiger A. şi Färber F. „Asupra unui caz de incompatibilitate neprevăzută" se analizează cauzele precipitării ingredientelor într'o soluţie conţinând papaverină hydrochlorică, dionină hydrochlorică şi atropină sulfurică. Autorii arată că în soluţie după precipitare rămân numai 5% din alcaloizii totali. Pentru remediere, recomandă adăugarea de câteva picături de acid clorhidric diluat.

Atât pe marginea conferinţei, cât şi în legătură cu comunicările făcute au avut loc discuţii ridicate de asistenţă.

Trebue relevat că Secţia Farmaceutică din Timişoara desfăşoară o activitate intensă, în cadrul ei desbătându-se toate aspectele problemei medicamentului, situaţie care a determinat şi determină reîmprospătarea cunoştinţelor cât şi ridicarea continuă a nivelului profesional şi ştiinţific al membrilor săi.

Filiala Ploeşti — Secţia Farmacie

Farmaciştii din Regiunea Ploeşti au activat în cadrul Filialei Soc. Ştiinţelor Medicale încă dela 1 Ianuarie 1950, însă Secţia Farmaceutică luând fiinţă abia în Decembrie 1950.

Pe tot parcursul anului 1951 s'a dus o activitate frumos organizată cu şedinţe regulate şi cu participare 100% datorită Comitetului, pentru care mobilizarea şi antrenarea tovarăşilor constituia o preocupare deosebită, — activitate continuată şi în 1952.

Din ciclul conferinţelor ţinute se remarcă îndeosebi: „Antimalarice de sinteză", lucrare susţinută de tov Farm. Calotescu Doina, „Terapia ţesuturilor conservate în general şi a extractului de placentă în special" de tov. Farm. Radu Mihail, „Expectorante şi antiseptice ale căilor respiratorii" de tov. Farm. Iliescu Maria, „Valorificarea plantelor medicinale din Regiunea Ploeşti şi posibilitatea activităţii cadrelor farmaceutice în această problemă" de tov. Farm. Rosenberg I. şi prelucrarea tov. laborante Abramovici „Despre lupta contra rahitismului".

Activitatea Secţiei continuată în primul semestru al anului 1953, se caracterizează prin aceeaşi notă de seriozitate.

Din prelucrările care au avut loc citãm aceea a tov. Farm. Stoianovici Elvira „Despre Hormoni", — lucrare complectată de tov. Dr. Costescu, preşedintele Filialei Soc. Ştiinţelor Medicale — Ploeşti, care a insistat asupra importanţei hormonilor în terapeutică şi prelucrarea în cadrul festiv a Hotărîrii Sesiunii Lărgite a Secţiei Ştiinţelor Medicale a Academiei R.P.R., în care s'a scos în relief necesitatea accentuării studiului învăţăturii lui I. P. Pavlov, care reprezintă triumful materialismului dialectic în domeniul medicinei şi necesitatea însuşirii concepţiei pavloviste de către muncitorii sanitari de toate categoriile.

Tot în această şedinţă tov. Farm. Ionescu Elena a conferenţiat „Despre medicamentele opoterapice în terapeutică", iar în luna Aprilie a. c. tov. Farm. Oprescu Iosefina şi Georgescu Elena au ţinut referatele „Tebezonul" şi „Hidrazida" în chimio-terapia tuberculozei.

In cadrul plenarelor din lunile Mai şi Iunie a. c., tov. Farm. Jianu Maria a conferenţiat „Despre metalele rare şi sărurile lor întrebuinţate în farmacie", tov. Farm. Constantinescu Florica „Despre alcaloizi", iar tov. laborantă Niţă „Despre importanţa reţelei de desfacere a medicamentelor".

Pe marginea referatelor susţinute tov. Farm. Hristodorescu Maria, relevă importanţa studiului analitic a academicienilor sovietici dela Institutul Unional Ştiinţific Chimico-Farmaceutic din Moscova, în ceeace priveşte identificarea şi studierea alcaloizilor.

In continuare tov. Farm. Jianu Maria subliniază modul de obţinere a alcaloizilor pe cale de sinteză şi referindu-se la lucrarea tov. laborante Niţă Eugenia scoate în relief posibilităţile industriei noastre de medicamente şi importanţa difuzării medicamentelor în bune condiţiuni şi cât mai aproape de locul de muncă.

Este necesar a se sublinia că Secţia Farmaceutică a Filialei Soc. Ştiinţelor Medicale din Ploeşti se deosebeşte printr'o activitate intens dusă, privind ansamblul de probleme ale unităţilor farmaceutice, fapt ce reese din însăşi subiectele abordate în şedinţele plenare.

Filiala Reşiţa — Cercul Farmacie

Cercul Farmaceutic al Filialei Soc. Ştiinţelor Medicale din Reşiţa a desfăşurat o permanentă activitate chiar dela înfiinţare (Noembrie 1951), activitate care s'a continuat în 1952 şi 1953.

Referatele susţinute au tratat diversele aspecte ale problemei farmaciei şi medicamentului.

Scoatem în relief în deosebi referatele: „Soluţii sterile" (Farm. Sattinger Clara), „Vitaminele" (Farm. Stănescu Valentina), tratate din punct de vedere al compoziţiei chimice, preparare, indicaţiuni terapeutice şi a formelor finite sub care se prezintă în industria medicamentelor „Influenţa lui Pavlov asupra Farmacodinamiei" şi „Despre Hidrazidă" (Farm. Noană Olga), „Vitaminele în alimentaţie" (Farm. Mircea Irina) — lucrare în care se tratează despre rolul vitaminelor în organism şi metodele de conservare a preparatelor alimentare pentru înlăturarea pierderii conţinutului vitaminic: „Despre Hormoni", „Farmacodinamia căilor urinare", „Rutina şi Complexul B" (Farm. Diaconovici Maria), „Despre Antibiotice", „Despre formele medicamentoase utilizate în Homeopatie după S. A. Blagovidova" (Farm. Farcaş Francisc). „Valorificarea plantelor medicinale din R.P.R." (Farm. Butnariu Aurora), recenzia „Indexului de produse farmaceutice" (Farm. Preda Iosif), etc.

In şedinţa plenară a Cercului Farmaceutic ţinută în colaborare cu Cercul Medical în ziua de 24 Iunie 1953 s'a prelucrat de tov. Farm. Diaconovici M., referatul „Desvoltarea industriei farmaceutice şi valoarea medicamentelor indigene".

Conferenţiara subliniază realizările minunate înregistrate în industria indigenă în anul 1948, realizări posibile prin ajutorul preţios dat de U.R.S.S. şi a eforturilor făcute de muncitorii şi tehnicienii din fabricile de medicamente.

In cadrul discuţiilor, tov. Dr. David scoate în relief importanţa produsului antituberculos „Hidrazida" şi rezultatele obţinute în tratamente. In continuare tov. Dr. Schwartz aminteşte şi de produsul „Tebezon" care a dat frumoase rezultate în chimio-terapia tuberculozei, iar tov. Dr. Stoia arată imensa contribuţie ce se aduce realizării planului de Stat prin profilaxia şi vindecarea bolilor datorită arsenalului terapeutic pus la dispoziţie de industria medicală de Stat, muncitorii temporar aflaţi în stare de invaliditate putând astfel reintra în procesul de producţie.

Şedinţa este încheiată de către tov. Dr. Andriţoiu, preşedintele filialei, care îşi exprimă satisfactia faţă de contribuţia dată de Cercul Farmaceutic S.S.M. din Reşiţa, la cunoaşterea problemelor ce leagă strâns cele două profesiuni înrudite, medicina de farmacie.

Filiala Petroşani — Secţia Farmacie

Secţia Farmaceutică a Filialei S.S.M. din Petroşani funcţionează din Martie 1952.

Referatele susţinute în anul 1952 au un caracter net practic, legate de problemele imediate ale farmaciei, cum ar fi: „Sterilizarea soluţiilor injectabile" prelucrat de tov. Farm. Stupu Viorica, „Despre unguente" prelucrat de tov. Farm. Nedu Maria şi „Despre pulveri" prelucrat de tov. Farm. Munteanu I.

În anul curent, activitatea Secției se duce în continuare pe baza unui plan de muncă determinat, conferințele programate succedându-se regulat.

Din seria conferințelor ținute citâm: „Produse brute cari conțin derivați ai isochinoleinei" de tov. Farm. Stoicescu Elena, „Despre vitamine" de tov. Farm. Vlad Maria, „Medicamente antihelmintice" de tov. Farm. Crăciunescu Rodica, „Colectarea plantelor medicinale în U.R.S.S." de tov. Farm. Petre Virginia și recenzia cărții „Probleme de tehnică farmaceutică" ținută de tov. Farm. Levy Coloman.

In activitatea Secției Farmaceutice Petroșani se remarcă în genere tendința binevenită de aprofundarea problemelor profesionale legate de patologia regională.

Filiala Galați — Secția Farmacie

Secția Farmaceutică a Filialei Soc. Științelor Medicale din Galați în intervalul Noembrie 1952 și până în prezent a desfășurat o activitate frumoasă, în sensul organizării unor ședințe atractive și în care s'au tratat teme variate din cadrul problemei medicamentului și farmaciei.

Din seria conferințelor și referatelor ținute (19) citâm unele ca: „Influența lui Pavlov asupra Farmacodinamiei". „Privire comparativă asupra Farmacopeei Ed. V și Ed. VI" (în care s'au reliefat deosebirile, lipsurile și s'au indicat unele sugestii). „Hormoni și preparate opoterapice". „Dela sulfamidă la penicilină. „Complexul Vitaminei B". „Serul Bogomoleț". „Albomicina". Viața și opera lui Mendeleev. „Despre extrasul placentar și tehnica de preparare în unitățile farmaceutice". „Substanțe barbiturice", „Pigmenți și bacterii din ciuperci, „Industria Chimico-Farmaceutică Sovietică", etc.

Deasemeni trebue să relevăm că în cadrul Secției s'au ținut conferințe cu caracter ideologic, în acest sens citâm conferința „Despre materialism și empiriocriticism" de V. I. Lenin.

Temele abordate arată preocupări pentru o cât mai complectă cuprindere a problemelor practice și științifice legate de profesia noastră ceea ce se resfrânge asupra ridicării nivelului ideologic, științific și profesional al farmaciștilor.

Subfiliala Caransebeș — Cercul Farmaceutic

In cadrul Subfilialei Soc. Științelor Medicale din Caransebeș își desfășoară activitatea și Cercul Farmaceutic, constituit din farmaciștii și laboranții unităților farmaceutice din localitate.

Dela înființare (Nov. 1951) și până în prezent, în plenarele subfilialei s'au susținut un număr de 21 referate, în care tov. farmaciști au tratat probleme de tehnică farmaceutică, de farmacodinamie și diferite probleme științifice inspirate din literatura de specialitate sovietică.

Din referatele ținute de tov. farmaciști în anul 1953 subliniem următoarele: „Aminoacizii în terapeutică" de Farm. Nicolescu Aurel, „Vitaminele" de Farm. Sienkiewicz Aurica și „Intoxicația acută de plumb — tetraetil" de Farm. Seceleanu Vera.

Referatele susținute au contribuit la lămurirea și aprofundarea diverselor probleme medico-farmaceutice și constitue totodată un schimb de experiență și de cunoștințe între cadrele medicale și farmaceutice, fapt ce aduce un aport însemnat în ridicarea calitativă a asistenței curativo-profilactice.

In afară de aceasta în cadrul Cercului se țin bisăptămânal ședințe de referate științifice asupra produselor medicamentoase ale Industriei Medicale de Stat.

Filiala Deva — Cercul Farmaceutic

Cercul Farmaceutic al Filialei Soc. Științelor Medicale Deva își desfășoară activitatea în mod planificat în cadrul ședințelor lunare.

Seria referatelor susținute în cursul anului 1952 tratează problemele practice ale profesiunii, exemplu: „Conservarea medicamentelor" de Farm. Nussbaum, „Soluțiile medicamentoase" de Farm. Fianu și „Incompatibilități" de Farm. Weiss.

In cadrul semestrului I al anului curent problemele desbătute în ședințe se referă la grupe mari de medicamente frecvent utilizate în regiune și legate de specificul regiunei. Astfel menționăm referatele „Despre vitaminele hidrosolubile" de Farm. Coțoiu Mircea, „Despre vitaminele liposolubile" de Farm. Roman M., „Hormoni în general, hormonii sexuali în special" de Farm. Savu D.

Din conferințele programate a se ține în acest an desprindem: „Flora medicinală regională și posibilitățile ei de valorificare", „Medicamente antianemice", „Norme și indicațiuni asupra spălării vaselor în farmacie" (referat ce urmează a fi prezentat de un tov. laborant), „Monografia farmaciei din Regiunea Hunedoara", etc., subiecte ce ating aspectele variate ale problemei medicamentului.

Trebue menționat faptul că în cadrul schimbului de experiență între farmaciști și medici, a conferențiat în luna Aprilie a. c., la plenara Filialei tov. Farm. Coțoiu M. „Despre vitamine hidrosolubile", prezentare care a fost urmată de discuții vii în care s'a reliefat importanța vitaminelor în terapeutică și alimentație.

Filiala Craiova — Secția Farmacie

Activitatea Secției Farmaceutice a Filialei Soc. Științelor Medicale din Craiova dela înființare (Oct. 1951) și până în prezent s'a concretizat printr'o serie de conferințe, referate și comunicări, privind probleme generale, grupuri de medicamente (vitamine, hormoni, etc.), diferite preparate medicamentoase ale industriei noastre de Stat, realizări și metode noi folosite în terapeutica sovietică (Metodele de reînsuflețire a omului, Terapia tisulară), etc.

Se remarcă ca un fapt pozitiv conlucrarea cu Cercul Științific al Facultății de Agronomie din Craiova, manifestată prin comunicarea ținută în plenara Secției de tov. Prof. Buia în legătură cu cercetările sale originale asupra vitaminei C.

Deasemeni reliefăm înființarea cabinetului de consultații în cadrul Secției Farmaceutice.

In intervalul Ianuarie — Mai 1953, s'au susținut în ședințele plenare ale Secției un număr de 4 referate, tratând subiecte legate de profesie.

TOMAȘEVSCHI ST.

Din activitatea Cercului de Referate al Institutului de Cercetări Farmaceutice din București

In cursul primului semestru al acestui an, activitatea Cercului nostru de Referate a fost destul de susținută.

S'au făcut diverse comunicări de lucrări originale, expuneri de teme de ordin general, referate de lucrări apărute în reviste sovietice și din țările de democrație populară și recenzii de cărți apărute la noi și în U.R.S.S.

La începutul ședințelor s'au expus subiecte care aveau de scop ridicarea nivelului ideologic și politic al tovarășilor din Institut.

Astfel în ședința din luna Ianuarie, *Conf. Dr. E. Pușcaru* a tratat despre „Aspecte ale cosmopolitismului în știință", iar în ședința din luna Februarie, *farm. Morganu Silviu* a expus tema generală „Despre cosmopolitism". La altă ședință Tov. farm. Zoe Teodorescu a făcut o amplă descriere a noii Universități M. N. Lomonosov din Moscova.

Dintre lucrările originale comunicate la aceste ședințe amintim următoarele:

Prof. C. N. Ionescu, Elisabeta Creangă şi colectiv: Extracţiunea morfinei din capetele de mac cultivate în ţară.

Dr. I. Greceanu, Dr. C. Gherondache şi colectiv:

a) Influenţa unor metale asupra Penicilinei şi Crisomicinei sub formă de filtrat crud.

b) Incercări de stimulare a secreţiei de antibiotice la suşa G 400 de Penicillium Crisogenum prin activatori naturali.

Dr. I. Sava: Acţiunea bacteriostatică şi bactericidă a Crisomicinei în afecţiunile supurate.

Dr. M. Sterescu şi colectiv: Dozarea cromatografică a isomerului gama din Hexaclorciclohexan. (Gamexan).

Chimist M. Sternberg a vorbit despre metodele cromatografice de analiză.

Farm. Dora Braester-Marcu a făcut o recenzie asupra lucrării „Probleme de tehnică farmaceutică", întocmită de Secţia Galenică a Institutului şi editată de către Direcţia Generală Farmaceutică; analiza critică a acestei lucrări, fiind susţinută de Dr. I. Polovrăgeanu şi Dr. V. Ciocănelea.

Tov. Gabriela Popescu a prezentat un referat asupra unor articole puse la dispoziţia noastră de către „Institutul Româno-Sovietic" având ca temă: „Contribuţii sovietice privitoare la ciuperca de ceai şi proprietăţile ei terapeutice.

Ing. I. Marcu şi *Dr. I. Cuculescu* dela Secţia de Documentare a Institutului, au prezentat la fiecare şedinţă „Note din literatura ştiinţifică recentă", după fişele întocmite de sus zisa Secţie.

Comunicările şi expunerile au fost urmate adesea de complectări şi discuţii. Discuţiile nu au fost întotdeauna suficient de dinamice şi îndeajuns de susţinute.

Participarea tinerelor cadre la şedinţe şi la discuţii lasă de dorit, ceeace face ca unul din obiectivele Cercului nostru, ridicarea cadrelor, să nu fie atins.

Activitatea Cercului ar putea fi mai rodnică, dacă am fi mai bine sprijiniţi de către unii Directori de Secţie şi Şefi de laboratoare, precum şi de organizaţia U.T.M. din Institut.

CONIVER L.

BIBLIOGRAFIE. RECENZII.

Prof. N. P. CRASOVSCHI : Chimia analitică. (Analiza cantitativă).

Şcoala sovietică s'a născut odată cu Revoluţia Socialistă din Octombrie, a crescut şi s'a desvoltat sub acest semn.

Profesorii, oamenii de ştiinţă din U.R.S.S. caută în tot cursul activităţii lor să urmărească şi să aplice principiile de bază ale construirii comunismului, prin îmbinarea teoriei cu practica.

Aceste principii le-a urmărit profesorul N. P. Crasovschi în manualul său de Chimie analitică, alcătuit din însărcinarea comitetului Unional pentru Şcolile Superioare şi destinat studenţilor din Institutele farmaceutice.

Dată fiind valoarea didactică a acestui manual, el a fost tradus şi în limba noastră, servind ca un foarte preţios îndreptar de chimie analitică.

Rolul chimiei analitice este foarte mult apreciat de Şcoala sovietică ; aşa se şi explică destoinicia şi abilitatea chimiştilor sovietici, precum şi marea desvoltare pe care a luat-o chimia în această ţară. In toate Institutele de chimie şi de farmacie, destinate învăţământului, laboratoarele de chimie analitică ocupă primul loc, căci este dovedit că dela pregătirea pe care o capătă studentul aici, va depinde progresul său în speculaţiile chimiei minerale, organice şi celorlalte ramuri aplicate.

Chimia analitică este, aşa dar, una din cele mai importante discipline atât în formarea farmacistului de tip nou, cât şi pentru viaţa sa practică.

Deşi chimia analitică este o disciplină cu caracter practic, totuşi, pentru o cât mai bună înţelegere a fenomenelor, pentru a evita efectuarea lucrărilor în mod mecanic, pentru realizarea unei tehnici avansate în analiză, cunoaşterea bazelor teoretice ale acestei discipline este indispensabilă.

De aceea, profesorul N. P. Crasovschi nu face în manualul său o simplă înşiruire de reţete de analiză, ci are grije ca metodele indicate să aibă suportul teoretic necesar, astfel ca viitorul farmacist să nu fie un simplu executant, care să se împiedice uşor şi repede în cursul activităţii sale, ci să poată gândi şi lucra singur în viaţa practică.

Manualul profesorului N. P. Crasovschi se caracterizează printr'o expunere clară şi precisă şi cu excepţia câtorva mici paragrafe, care datorită traducerii nu sunt suficient de clare, manualul este foarte uşor accesibil.

Autorul a căutat şi reuşit să împletească în chipul cel mai fericit teoria cu practica.

Manualul cuprinde două părţi: a) partea generală şi b) partea specială care este împărţită în *analiza gravimetrică, analiza volumetrică, colorimetria şi metode fizico-chimice de analiză* (câteva exemple).

Partea generală începe cu o serie de observaţiuni şi reguli de lucru, pe care studentul trebuie să le cunoască şi de care trebuie să ţină seama pentru executarea lucrărilor în bune condiţiuni.

Sunt descrise apoi aparatura şi vesela de laborator necesare analizei cantitative, materialele din care sunt confecţionate, calităţile şi deficienţele lor. Tot în această parte sunt expuse şi principalele operaţiuni tehnice pe care le comportă analiza cantitativă, ca lucrările la balanţa analitică şi determinarea sensibilităţii ei, luarea probei medii pentru analiză, sfărâmarea, uscarea, disolvarea, topirea, evaporarea, precipitarea, filtrarea, spălarea, uscarea şi calcinarea. Descrierea fiecărei operaţiuni este însoţită de desene, care permit înţelegerea cu uşurinţă a modului cum trebuie să se lucreze.

In continuare, se dau câteva indicaţii asupra reactivilor folosiţi în analiza cantitativă, iar la sfârşitul acestei părţi se vorbeşte despre erorile ce se săvârşesc în cursul lucrării, despre modul cum se exprimă erorile şi despre exactitatea determinărilor cantitative.

Referindu-ne la partea specială a manualului, în primul rând la analiza gravimetrică, profesorul N. P. Crasovschi indică principiul de bază al metodei gravimetrice şi cum această metodă se bazează pe fenomenul precipitării, autorul dă o serie de noţiuni teoretice despre precipitare, arătând importanţa cunoaşterii de către chimistul analist a proprietăţilor precipitatelor, condiţiile formării lor, reacţiile precipitatelor cu alte substanţe.

Intrucât fenomenul precipitării este strâns legat de legea masselor, de produsul de solubilitate, de influenţa ionilor de acelaş fel, calculul solubilităţii, determinarea cantitativă a micşorării solubilităţii, influenţa diferiţilor factori asupra creşterii solubilităţii precipitatelor, inclusiv formarea soluţiilor coloidale (soli), în manual se arată cum se calculează mărimea probei de analizat, cantitatea reactivului de precipitare şi în sfârşit calculul în analiza gravimetrică. Fiecare capitol se încheie cu probleme şi exerciţii, care au de scop să întărească cele expuse în capitolele precedente. Calculul în analiza gravimetrică, care este deobicei partea cea mai dificilă pentru student, este prezentat într'o formă deosebit de clară, claritatea constând tocmai în exemplele luate şi în modul cu adevărat didactic în care sunt expuse.

Autorul dă exemple de determinări gravimetrice din cele mai tipice, arătând metode de lucru pentru acelaşi ion cu reactivi diferiţi, după care dă exemple de separare : analiza aliajelor de argint şi analiza dolomitului. La toate aceste exemple se indică principiul metodei, tehnica de lucru şi la sfârşit calculul în analiza efectuată.

Autorul arată mai departe că modul de executare a analizei gravimetrice şi rezultatul obţinut reprezintă un factor educativ pentru student şi începători în genere, scrupulozitatea la lucru fiind caracteristică gravimetriei.

Pentru ca studentul să-şi dea seama cât mai bine de modul în care a executat lucrarea, profesorul N. P. Crasovschi îl învaţă să şi-o analizeze singur prin calculul erorii, comparând rezultatul practic cu cel teoretic.

Trecând la analiza volumetrică, se face o paralelă între analiza volumetrică şi cea gravimetrică, arătându-se că deşi analiza volumetrică prezintă avantagii prin rapiditatea determinărilor, totuşi analiza gravimetrică, mai veche şi mai greoaie, rămâne şi în prezent cea mai precisă metodă de determinare cantitativă.

La începutul capitolului analizei volumetrice, autorul expune o serie de generalităţi, apoi face o clasificare a metodelor de analiză volumetrică în metode alcalimetrice şi acidimetrice, metode bazate pe reacţii de oxidare-reducere şi metode de precipitare.

Sunt definite şi exemplificate, prin probleme, noţiunile importante şi des întâlnite în analiza volumetrică: echivalent gram, greutate echivalentă, titru, normalitate etc.

In capitolul „soluţii titrate", autorul vorbeşte despre soluţii molare, soluţii empirice şi soluţii normale, arătând şi modul cum se calculează cantităţile de substanţe necesare pentru prepararea soluţiilor titrate, cu exemple şi exerciţii de calcule. Sunt descrise apoi principalele vase de măsură folosite în analiza cantitativă volumetrică : cilindri gradaţi şi baloane cotate (vase de umplere), biurete şi pipete (vase de scurgere), arătând şi felul cum se lucrează cu ele.

Trecând la partea practică de preparare a soluţiilor titrate, autorul expune câteva generalităţi şi date asupra

substanţelor etalon folosite mai des pentru stabilirea titrurilor, cum sunt carbonatul de sodiu anhidru, tetraboratul de sodiu, acidul oxalic, acidul succinic, bicromatul de potasiu, toate fiind însoţite de exemple practice de preparare a soluţiilor titrate (de alcali şi acizi).

In partea teoretică a analizei cantitative volumetrice sunt expuse noţiunile cele mai importante, necesare explicării diferitelor fenomene şi anume constanta de disociere electrolitică a apei, pH-ul soluţiilor, hidroliza, calcularea constantei de hidroliză, fenomenul neutralizării, soluţii tampon, indicatori, dându-se explicaţii cu privire la virarea indicatorilor, după care urmează exemple de indicatori folosiţi în acidimetrie-alcalimetrie, în oxidimetrie şi în metodele de precipitare, indicatori exteriori şi indicatori de adsorbţie; deasemenea se descriu proprietăţile şi caracteristicele câtorva indicatori întrebuinţaţi mai des, ca tropeolina, roşu de metil, roşu neutru, iodeosina, metil-oranjul, hematoxilina, turnesolul, acidul rozolic, nitramina şi indicatori mixti.

Tot în cadrul părţii teoretice sunt expuse curbele de titrare în cazul neutralizării acizilor tari cu baze tari, acizilor tari cu baze slabe şi a bazelor tari cu acizi slabi. Se dau apoi indicaţii cu privire la alegerea indicatorului în funcţie de valoarea pH-ului la punctul de echivalenţă, date asupra erorilor de titrare şi câteva reguli ce trebuie respectate în cursul titrării.

Trecând la partea practică, autorul dă exemple de titrări alcalimetrice şi acidimetrice, apoi exemple de metode bazate pe fenomenul de oxidare-reducere pe care le împarte în iodometrie, manganimetrie şi bromometrie, după ce descrie în prealabil fenomenul de oxidare-reducere, sisteme oxido-reducătoare, reacţii de oxidare-reducere, potenţial redox, arătând şi condiţiile în care o reacţie de oxidare-reducere poate să aibă loc şi, în sfârşit, exemple de titrări bazate pe metodele de precipitare.

Şi în analiza volumetrică metodele indicate de autor sunt din cele mai tipice, dându-se şi variante ale acestor metode, modul de expunere fiind acelaşi, adică principiul metodei, tehnica de lucru şi calcule.

In capitolul analiza colorimetrică, autorul arată întâi principiul care stă la baza colorimetriei, apoi expune şi explică legea de bază a colorimetriei, legea lui *Beer* şi relaţia cu ajutorul căreia se determină concentraţia soluţiei în substanţă dozată.

Sunt expuse apoi metode de determinări colorimetrice, metoda egalării intensităţii culorii prin variaţia grosimii straturilor; metoda de alegere a soluţiilor standard de diferite concentraţii după culori şi tehnica titrării colorimetrice, indicându-se principiul ce stă la baza fiecărei metode.

In continuare, se dau exemple de determinări colorimetrice, ca determinarea amoniacului, a fierului, a plumbului, a acidului azotos.

La sfârşitul capitolului analizei colorimetrice, autorul arătând principalele neajunsuri ale acestei metode, care este influenţată de factorul individual, arată avantagiile pe care le prezintă fotocolorimetria, bazată pe întrebuinţarea celulei fotoelectrice, care transformă energia luminoasă în energie electrică, fiind foarte sensibilă la cele mai mici variaţii ale luminii şi culorii. Totodată, se dă schema colorimetrului fotoelectric diferenţial, explicându-se şi modul cum se manipulează.

In capitolul „exemple de metode fizico-chimice de analiză" se arată pe scurt principiile, modul de lucru, aparatele necesare şi exemple de determinări potenţiometrice, analiza cu ajutorul electrolizei şi analiza cu ajutorul electrolizei fără diafragmă.

Ceeace caracterizează manualul profesorului N. P. Crasovschi este faptul că exemplele de lucrări, la toate capitolele, sunt luate dintre substanţele întrebuinţate în farmacie, fapt ce sporeşte valoarea manualului pentru studenţii din Institutele farmaceutice.

Manualul profesorului N. P. Crasovschi, după cum reiese cu greutăţile atomice, greutăţile echivalente, constante de disociere, solubilităţi, produşi de solubilitate, greutăţi specifice şi tabele de logaritmi şi antilogaritmi, anexă care uşurează considerabil munca studenţilor.

Neavând posibilitatea să dea manualului o extindere mai mare, autorul a fost obligat să trateze pe scurt anumite probleme teoretice. Acestea nu pot fi însă socotite ca o lipsă a manualului, deoarece ele sunt tratate la cursurile de chimie generală şi de chimie analitică calitativă.

Manualul profesorului N. P. Crasovschi, după cum reiese şi din această sumară prezentare, constitue un bogat izvor de cunoştinţe teoretice şi practice, reprezintă încă un exemplu de ajutor primit de noi în domeniul ştiinţei din partea oamenilor ţării sovietice, ţara ştiinţei cele mai avansate din lume, a ştiinţei puse în slujba măreţului ţel de construire a comunismului.

GRIGORESCU I., CANTARAGIU S.

B. P. TOKIN: Fitoncidele, rolul lor în natura şi importanţa lor în medicină. Editura Academiei de Ştiinţe Medicale U.R.S.S., pag. 339, Moscova, 1952).

Această culegere de articole cuprinde 29 de lucrări relativ la fitoncide, substanţe descoperite în regnul vegetal de cercetători sovietici. Fitoncidele prezentând interes pentru microbiologie, medicină, botanică, sunt astăzi obiectul studiilor aprofundate în U. R. S. S. Lucrarea este împărţită în 3 părţi: prima parte conţine articole relativ la fitoncidele din diferite plante şi rolul lor în natură, în cea de a doua parte se tratează despre importanţa fitoncidelor în medicină, în cea de a treia sunt descrise metodele folosite pentru cercetarea fitoncidelor şi a acţiunii lor.

In prefaţă, B. Tokin, discută problema denumirii principiilor activi descrişi în această carte. Unii autori străini îi numesc antibiotice din plante superioare. B. Tokin nu este de acord cu aceasta, susţinând că numele de „fitoncide" dat de cercetători sovietici este mai potrivit arătând provenienţa lor vegetală şi acţiunea lor. Aceste substanţe fiind descoperite în U.R.S.S., prioritatea de a le denumi trebue să aparţină cercetătorilor sovietici.

In primul articol se tratează despre influenţa fitoncidelor asupra microflorei aerului. Se descriu metodele folosite pentru cercetarea microflorei şi rezultatele studiilor. S'a constatat că aerul pădurii de pin conţine cea mai mică cantitate de bacterii, iar pădurea de malin cele mai puţine mucegaiuri. Studiind aceste două plante, mai mulţi cercetători au găsit că ele sunt bogate în fitoncide active. Aceasta confirmă părerea exprimată de Tokin că microflora depinde şi de cantitatea de fitoncide care se găsesc în plantele care cresc în vecinătate.

Urmează câteva articole relativ la acţiunea fitoncidelor asupra mucegaiurilor şi a fitobacteriilor. Ceapa, usturoiul, mălinul, conţin fitoncide care inhibă desvoltarea lui aspergus niger şi a altor mucegaiuri. Activitatea fitoncidă a acestor plante variază după anotimp; extractele de fitoncide obţinute iarna din muguri de mălin sunt mai active decât cele obţinute primăvara din muguri sau vara din frunze. Fitoncidele obţinute ziua sunt mai active decât cele extrase noaptea. Florile de mălin nu au acţiune asupra mucegaiurilor. După unii autori usturoiul în timpul încolţirii conţine cea mai mare cantitate de fitoncide active. După alţi autori activitatea fitoncidă a usturoiului este maximă toamna, imediat după culegere.

Portocalul, lămâiul, mandarinul, usturoiul, ceapa produc două feluri de fitoncide: uşor volatile şi greu volatile. Ambele feluri au acţiunea pronunţată asupra fitobacteriilor. Plantele produc fitoncide pentru a se apăra contra fitobacteriilor, care ar putea infecta planta. Unii autori îşi exprimă părerea, că îmbolnăvirea plantei are loc îndeosebi în perioade când aceasta produce puţine fitoncide.

Urmează o serie de articole despre acţiunea fitoncidelor din diferite plante asupra bacteriilor patogene.

B. Tokin şi colaboratorii tratează despre fitoncidele din lămâie, portocale şi mandarine. In partea colorată a cojii acestor fructe se găsesc fitoncide volatile. Acestea au acţiune puternică bactericidă asupra diferitelor bacterii patogene. S'a studiat acţiunea lor asupra B. Flexner dysenteriae, Staphylococus aureus. etc.

S'a constatat că multe bacterii patogene sunt foarte sensibile faţă de acţiunea fitoncidelor din plantele citrus.

Usturoiul conţine fitoncide termostabile active faţă de bacterii patogene, mai cu seamă la începutul vegetaţiei. Unii autori sunt de părere că fitoncidele se găsesc în usturoi sub forma de profitoncide, care trec în forma activă atunci când planta începe a creşte.

Mălinul, lariţa, pinul, stejarul produc substanţe fiton-

cide având acțiune asupra diferitelor bacterii (B. dysenteriae. Staphylococus aureus, etc.).

Studiul a 28 specii de plante acvatice a arătat că și acestea conțin fitoncide.

In cea de a doua parte a acestei cărți, se tratează despre importanța fitoncidelor pentru medicină. Astăzi în laboratoarele din U.R.S.S. se studiază multe plante care posedă activitate fitoncidă. Unele din aceste plante se folosesc cu succes în medicină. S'a experimentat tratamentul disenteriei cu fitoncidele extrase din ceapă, usturoi, tuia, mesteacăn, saguisorba, etc. Dintre acestea fitoncidele din usturoi sunt cele mai active contra disenteriei. Experiențele au fost făcute în laborator cu iepuri de casă și apoi în clinici. Fitoncidele din usturoi se folosesc sub forma de preparat standardizat, numit „sativina"", atât pentru tratamentul disenteriei, cât și pentru profilaxia ei. Sativina are acțiune bactericidă și asupra Bac. typhi abdominalis și asupra Bac. Koch.

Agar-agarul supus la acțiunea fitoncidelor volatile din usturoi nu mai poate servi pentru cultivarea bacteriilor.

Acțiunea fitoncidelor din conifere asupra Bacilului difteric a fost studiată, folosind extrasele preparate cu alcool la temperatura camerei din Abies sibirica Led (tuia), Picea obovata Led (brad) și Pinus silvestra (pin), Larix sibirica Led (lariță).

S'a constatat că fitoncidele din tuia sunt cele mai active față de Bacilul difteric.

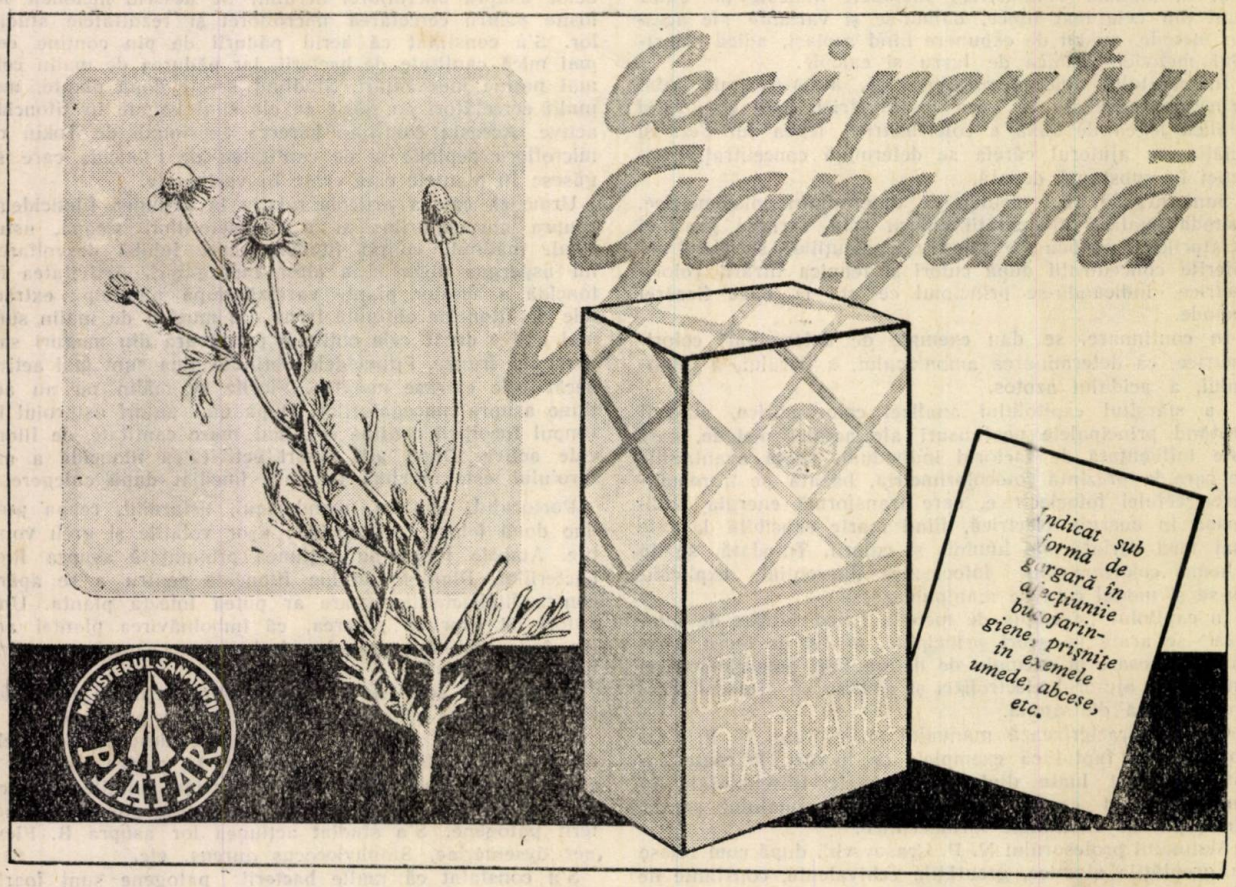
S'a mai studiat și influența salivei și a sucului gastric asupra activității fitoncidelor; acestea au o influență neînsemnată asupra principiilor activi din plante, observându-se în unele cazuri o mică creștere sau scădere a activității lor. De exemplu, activitatea bactericidă a cepii și a hreanului nu se schimbă, dar cea a ridichilor crește.

In cea de a treia parte se tratează despre metodele folosite pentru identificarea prezenții fitoncidelor în plante, procedeele întrebuințate pentru extragerea și aprecierea cantitativă a acțiunii lor.

După publicarea manualului despre Fitoncide au apărut mai multe lucrări noi relativ la această problemă interesantă. Comunicările expuse aici sunt rezultatele cercetărilor prealabile; în unele cazuri rezultatele obținute de diferiți autori sunt contradictorii. Studiile sistematice care sunt acum în curs în U.R.S.S. vor contribui la lămurirea tuturor problemelor în legătură cu fitoncidele.

Manualul prezintă un deosebit interes și ar fi de dorit să se traducă și în limba română.

CUCULESCU V.



Intreprinderea Poligrafică Nr. 2 — cd. 5696